

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

1366

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Antoinette, Hélène HECTOR

Née le 1^{er} Mars 1912, à THIERVILLE (Meuse)

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

Les hémopathies bismuthiques

Président : M. AUBERTIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

1200

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Antoinette Hélène HECTOR

Née le 1^{er} Mars 1912, à THIERVILLE (Meuse)

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

Les hémopathies
bismuthiques

Président : M. AUBERTIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie.	ROUVIERE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	FIESSINGER.
Clinique médicale.	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements.	LEVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie.	Clovis VINCENT.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Assistance médico-sociale.	N...
Professeurs sans chaire.	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE	DE GAUDART
BARIETY	D'ALLAINES ..
BENARD Henri	GAYET
BERNARD Et.	DE GENNES
BESANÇON (J.)	GIROUD
BOULIN	HAGUENAU
BULLIARD	HALPHEN
CATHALA	HUGUENIN
COSTE	JOANNON
CHEVALLIER	LACOMME
DOGNON	LANTUEJOUL ..
FUNCK	LAROCHE Guy.
FEY	LAVIER
GAILLARD	LELONG
GASTINEL	
	Pathologie chirurgicale.
	Physiologie.
	Pathologie médicale.
	Histologie.
	Pathologie médicale.
	Oto-rhino-laryngologie.
	Anatomie pathologique.
	Hygiène.
	Obstétrique.
	Obstétrique.
	Pathologie médicale.
	Parasitologie.
	Pathologie médicale.

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{lre} J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.

MM.	
PETIT.	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
NEVEU-	
LEMAIRE.	Parasitologie.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

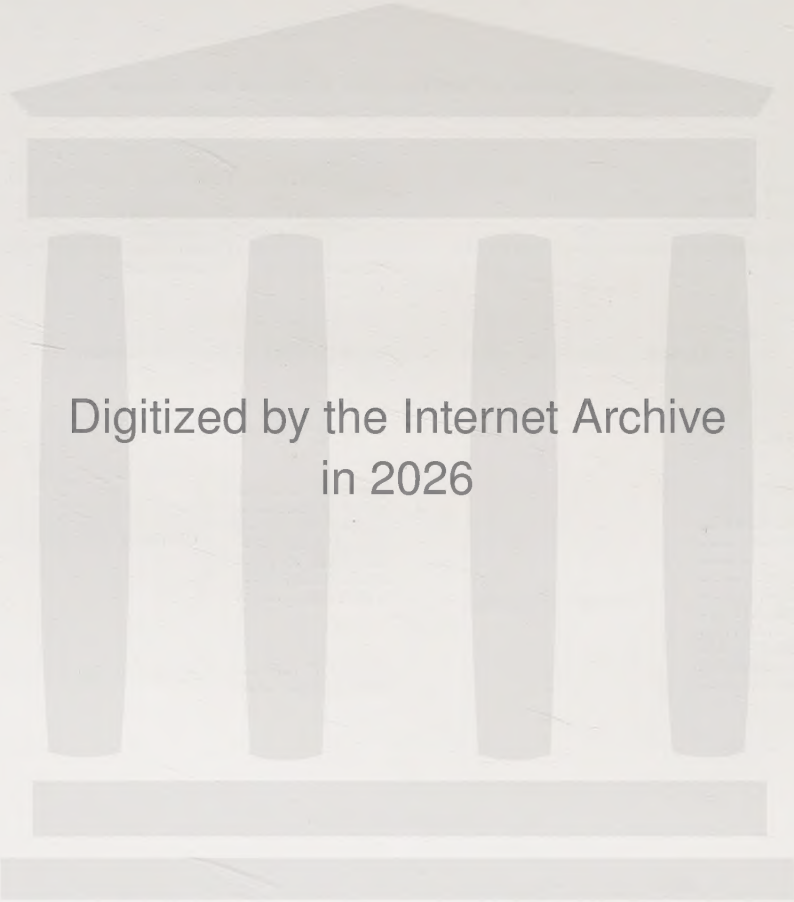
MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR- VAL-	
LERY-RADOT.	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDOUX-LEBARL	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON BEAU-PERE

Monsieur le Docteur J. HECTOR

A MON MARI

Monsieur le Docteur Arno HECTOR

A MES FILLES

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Ch. AUBERTIN

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et me fait l'honneur d'en accepter la pré-
sidence.*

*Hommage de ma respectueuse affection,
de mon admiration et de ma reconnais-
sance pour la bienveillance qu'il m'a té-
moignée en toutes circonstances.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

- 1931-1932 Monsieur le Professeur GOSSET
Monsieur le Professeur ACHARD
- 1932-1933 Monsieur le Docteur P. SAINTON
Monsieur le Professeur Agrégé CADENAT

Externat :

- 1933-1934 Monsieur le Professeur Pierre DUVAL
- 1934-1935 Monsieur le Professeur Marcel LABBE
(*in memoriam.*)

Internat :

- 1935-1936 Monsieur le Docteur A. RICHARD
Monsieur le Docteur AUBOURG
- 1936-1937 Monsieur le Docteur ESCALIER
Monsieur le Docteur J. HUBER
- 1937-1938 M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE
- 1938-1939 Monsieur le Professeur AUBERTIN
Monsieur le Professeur Marcel LABBE
(*in memoriam.*)
Monsieur le Professeur Agrégé R. BOULIN

A Monsieur le Docteur P.-A. CARRIE
Médecin de l'Hôpital Tenon

A Monsieur le Docteur J. SURMONT
Electro-Radiologiste des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs DELAHAYE, J. FLORAND,
H.-M. GALLOT, Robert LEVY,
M. MOZER (*in memoriam*)

A MES CONFERENCIERS
Messieurs les Docteurs R. ANDRE, J. AUDOUIN,
A. DUFOUR, R.A. SCHWOB

Aux Docteurs J. BOUREE, René CLER, Guy OFFRET,
Suzanne PICARD

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Sous le terme d'hémopathies bismuthiques, nous comprenons les diverses affections sanguines qui peuvent survenir au cours de traitements par des sels de bismuth, plus spécialement par des préparations bismuthiques employées en injections intra-musculaires dans le traitement de la syphilis. En effet, si nous avons pu relever un cas d'agranulocytose à la suite d'une thérapeutique prolongée par des suppositoires bismuthiques chez un malade non syphilitique, il n'a jamais été publié, à notre connaissance, d'accidents sanguins consécutifs à l'ingestion de médicaments contenant du bismuth (sous-nitrate ou carbonate de bismuth).

En fait, nous avons donc à étudier les accidents hémopathiques qui surviennent au cours du traitement de la syphilis par le bismuth.

Ces accidents dont la pathogénie n'est d'ailleurs pas parfaitement élucidée, dérivent tous d'une inhibition partielle ou totale des systèmes hématopoïtiques de la moelle osseuse.

Suivant qu'elle porte essentiellement sur le système érythrocytaire ou sur le système granulocytaire, cette inhibition de l'activité médullaire donnera nais-

sance à des anémies, dans le premier cas, à des syndromes agranulocytaires dans le second; enfin, au cas où la myélotoxicose porte sur toutes les lignées hématopoïtiques érythrocytaire, granulocytaire et thrombocytaire, on aura à faire à des aleuciés hémorragiques qui ont souvent un caractère aplastique et une évolution mortelle.

L'anémie au cours du traitement bismuthique est plutôt un incident qu'un accident. C'est une anémie légère de type réactionnel, qui guérit en général avec la suppression du toxique; nous ne lui avons accordé que quelques lignes au début de ce travail.

Par contre, l'agranulocytose bismuthique est un accident très grave mais exceptionnel. Nous avons pu en recueillir 8 cas seulement dans la littérature, auxquels nous pouvons ajouter un cas inédit observé par nous dans le service de notre Maître, le Professeur Aubertin. Ce sont ces syndromes agranulocytaires que nous nous sommes efforcée d'étudier au point de vue clinique, hématologique, pathogénique. Et à ce propos nous avons recherché quelle pouvait être l'action du bismuth sur le sang et les organes hématopoïtiques du cobaye, étude expérimentale portant sur un petit nombre de sujets seulement. Nous n'avons jamais réussi à provoquer d'agranulocytose. Nous nous sommes bornée à enregistrer certaines variations sanguines et médullaires survenant chez le cobaye à la suite de l'injection d'un composé bismuthique. Le plan de notre étude est donc le suivant :

1° L'anémie bismuthique;

2° L'agranulocytose bismuthique;

étude clinique et hématologique des diverses formes;

diagnostic, pronostic et traitement ;

3° Pathogénie des accidents sanguins au cours du traitement bismuthique et constatations expérimentales des modifications sanguines observées chez le cobaye à la suite d'injection de composés bismuthiques;

4° Observations d'agranulocytose bismuthique;

5° Conclusions.

Les anémies bismuthiques

L'anémie que l'on peut constater au cours du traitement bismuthique de la syphilis, entre pour Tzanck dans le cadre des anémies macrocytaires réactionnelles.

Elle résulte d'une inhibition médullaire due à l'action du toxique, frappant essentiellement la lignée érythrocytaire et débordant plus ou moins sur les autres lignées médullaires. Son mécanisme de production est donc identique à celui des syndromes agranulocytaires.

Cette anémie bismuthique frappe également les deux sexes, et se verrait plus souvent chez des sujets aux environs de la cinquantaine.

Le début est insidieux. La pâleur, accompagnée d'asthénie, augmente progressivement. L'attention est parfois attirée par la diminution de la vision d'un côté, qui fait découvrir une hémorragie rétinienne.

A la période d'état, les signes de l'anémie bismuthique sont les symptômes banaux des anémies chroniques. Il n'y a pas d'amaigrissement. L'examen clinique est en général négatif. Il s'agit d'un syndrome anémique à peu près pur.

L'hémogramme montre une anémie modérée en général aux environs de 2 millions. L'hyperchromie est habituelle.

Sur les frottis colorés on constate l'agranulocytose avec monocytose. La poïkilocytose est fréquente, le taux des réticulocytes peut atteindre 30 %. Il n'y a peu ou pas d'hématies nucléées. Le chiffre des leucocytes est normal ou légèrement abaissé avec un équilibre leucocytaire normal.

Le taux des plaquettes est le plus souvent légèrement diminué aux environs de 200.000 par millimètre cube. Parfois il est normal, avec une légère augmentation du nombre des macrothrombocytes.

Le sérum est à peine modifié: la bilirubinémie est normale ou très peu augmentée.

La recherche du temps de saignement, du temps de coagulation, de la rétraction du caillot, peut déceler quelques troubles de la crase sanguine dans le sens de l'hémogénie. Le signe du lacet est parfois positif.

La ponction sternale montre une diminution du nombre global des érythroblastes avec une augmentation relative des macroblastes.

L'évolution de cette anémie peut s'accompagner de quelques accidents :

Un état subfébrile, la température dépassant rarement 38°, avec accélération non proportionnelle du pouls.

Des phénomènes hémorragiques d'ordinaire discrets : purpura, épistaxis, plus rarement une hémorragie rétinienne.

L'anémie bismuthique est le plus souvent une anémie modérée et guérit habituellement avec la suppression du traitement. L'anémie aplastique mortelle est exceptionnelle.

L'étude du myélogramme permet de suivre l'évolution. L'augmentation du taux des érythroblastes dans la moelle est un signe favorable.

Le diagnostic de cette anémie est facile. La notion d'un traitement bismuthique doit suffire pour poser le diagnostic d'anémie réactionnelle.

L'existence de l'anémie bismuthique démontre la nécessité d'un examen de sang avant le début d'une cure bismuthique, de la surveillance du malade au cours du traitement, en vue du dépistage précoce par l'examen du sang d'une anémie même légère qui commande l'interruption immédiate des injections.

Dans le cas d'anémie moyenne, la suppression des injections bismuthiques est le seul traitement nécessaire. Dans les cas plus graves, les petites transfusions sanguines répétées de 100 à 150 gr., les injections d'extrait de foie, d'acide ascorbique semblent donner de bons résultats.

L'agranulocytose bismuthique

CIRCONSTANCES D'APPARITION

L'agranulocytose est un accident exceptionnel du traitement bismuthique de la syphilis.

Le premier cas d'agranulocytose bismuthique a été rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par Aubertin, Blancstein et Lehmann en 1929.

De 1929 à 1939, 11 observations de syndromes agranulocytaires au cours du traitement bismuthique ont été publiées en France et à l'étranger. C'est donc un accident à peu près exceptionnel, si l'on considère les milliers d'injections bismuthiques pratiquées chaque année dans les dispensaires anti-syphilitiques.

Joulia publie en 1935 dans le *Journal de Médecine de Bordeaux*, une statistique des accidents dus au bismuth, s'étendant sur plus de 100.000 injections, statistique dans laquelle l'agranulocytose n'est même pas mentionnée. C'est donc une affection qui reste heureusement d'une extrême rareté.

Un peu plus nombreuses sont les observations publiées d'agranulocytose, au cours du traitement mixte arséno-bismuthique de la syphilis, le novarsénoben-

zol, seul étant le plus souvent rendu responsable de cette affection.

Cependant il semble actuellement certain que les sels de bismuth puissent au même titre que le novarsénobenzol, le benzol, les sels d'or ou les dérivés du pyramidon, déterminer ou favoriser l'apparition de syndromes agranulocytaires.

Les observations que nous avons recueillies concernant des sujets jeunes entre 19 et 46 ans. Alors que dans l'agranulocytose essentielle de Werner-Schultz le sexe féminin est le plus souvent atteint, sur les 11 cas, d'agranulocytose bismuthique, on note 7 hommes et 4 femmes.

Dans les antécédents de ces malades, nous n'avons relevé aucune prédisposition nette à l'agranulocytose. Il s'agissait dans tous les cas de sujets robustes, indemnes d'autre tare que leur syphilis.

Cependant dans une observation (Aubertin), le malade avait eu récemment une angine diphtérique. Farmakidis a signalé le rôle possible de l'intoxication diphtérique dans l'étiologie de l'agranulocytose et, d'autre part, on peut supposer que les lésions pharyngées d'origine diphtérique puissent servir de point d'appel aux nécroses.

Dans aucun cas on n'a retrouvé dans les antécédents des malades d'accidents hépatiques, d'intolérance médicamenteuse ou d'affection sanguine antérieure (neutropénie déjà constatée, anémie, tendance hémorragique).

Dans un cas cependant, une tare sanguine familiale

était possible. L'un des malades d'Aubertin avait perdu son père de leucémie myéloïde.

La syphilis ne semble jouer aucun rôle évident dans l'étiologie des agranulocytoses bismuthiques que nous avons étudiées. Sur 9 malades, 8 étaient des syphilitiques, 6 parmi ceux-ci étaient atteints de syphilis récente primaire ou secondaire avec sérologie positive ou récemment négativée par le traitement; 2 autres étaient soignés pour syphilis ancienne, l'un pour aortite syphilitique (cas personnel), l'autre pour spécificité très ancienne datant de 19 ans.

Le neuvième malade, celui de l'observation Sézary et Boucher, n'était pas syphilitique, il était traité par des suppositoires bismuthiques pour une colique chronique.

Le traitement bismuthique auquel étaient soumis ces malades, était constitué, dans le cas de Sézary et Boucher par des suppositoires d'iodo-résorcinate sulfite de bismuth employés par le malade pendant 3 ans sans interruption, dans tous les autres cas par des préparations diverses anti-syphilitiques de bismuth liposoluble ou insoluble.

Les doses injectées ont toujours été les doses normales administrées par voie intra-musculaire à intervalles de temps habituels (4 à 7 jours).

Sur les 8 malades syphilitiques, 3 n'avaient jamais eu auparavant d'injections arsenicales, 4 avaient reçu durant les mois précédents un traitement au novarsénobenzol ou un traitement mixte, arséno-bismuthique. Un enfin avait reçu du novarsénobenzol 4 ans au-

paravant, mais plus récemment et à plusieurs reprises manié à mains nues une pâte arsenicale entrant dans la préparation d'une bouillie pour la vigne.

Les accidents hémopathiques ont débuté 5 fois au cours même du traitement, 3 fois après la fin de la série.

Dans le premier cas, la date la plus fréquente d'apparition de l'agranulocytose semble être la sixième injection, soit sensiblement le milieu de la série.

Dans le deuxième cas la maladie s'est déclarée au bout d'un temps variable, après la fin des injections (de 8 jours à 2 mois).

Enfin, dans le cas de Sézary et Boucher, il s'agissait on l'a vu de suppositoires, traitement suivi sans interruption pendant 3 ans consécutifs et continué même quelques jours après l'apparition des premiers symptômes morbides.

En somme l'agranulocytose apparaissant au cours du traitement bismuthique semble indubitablement due à la toxicité des sels de bismuth.

Le rôle prédisposant du traitement antérieur n'est pas clairement établi, celui de la syphilis ne semble pas non plus probable. Enfin, s'il est admis en général qu'une prédisposition individuelle joue un rôle dans l'étiologie des agranulocytoses, nous n'avons nulle part trouvé dans le passé de nos malades d'antécédents hématologiques venant à l'appui de cette théorie.

ETUDE CLINIQUE

Le tableau clinique des agranulocytoses bismuthiques ne diffère en rien de celui des autres granulocytopénies toxiques.

Nous étudierons successivement les deux ordres de symptômes qui le caractérisent :

Les signes cliniques.

Les signes hématologiques.

Leur évolution.

Enfin les différents aspects que peuvent revêtir les syndromes agranulocytaires bismuthiques en dehors de l'aleucie hémorragique qui est la forme habituelle : les formes anémiques, les formes purpuriques.

L'agranulocytose bismuthique survient en général brutalement chez un sujet jeune, syphilitique, au cours d'une série d'injections d'une préparation anti-syphilitique de bismuth, le plus souvent vers le milieu de la série, parfois quelques jours ou quelques semaines après sa terminaison.

D'emblée la maladie se caractérise par l'apparition simultanée d'un syndrome gangréneux bucco-pharyngé, de signes généraux d'allure toxi-infectieuse, parfois d'un syndrome hémorragique précoce.

Le malade qui, jusqu'à ce moment, supportait parfaitement son traitement, est pris brusquement, en pleine santé apparente, de frissons, de céphalée, d'un malaise intense.

La température s'élève d'emblée à 39°-40°, le pouls est rapide, le malade est en quelques heures profondément abattu. En même temps apparaissent les premiers symptômes bucco-pharyngés : salivation, fétidité de l'haleine, traduisant la stomatite au début, dysphagie intense parfois, accompagnée de trismus, indiquant l'atteinte du pharynx.

Sur les 9 observations que nous avons étudiées, la maladie a débuté 5 fois par une angine, 3 fois par une stomatite, toutes deux associées à des signes généraux graves. Dans un seul cas, seuls existaient au début, des symptômes généraux, très graves : température au-dessus de 40°, céphalée, rachialgie, vomissements, sans signes locaux.

Dans un cas également, à l'angine, à la fièvre, s'ajoutaient dès les premières heures, des épistaxis révélant un trouble précoce de la coagulation.

Au bout de quelques heures en général, les signes cliniques sont au complet. La température est entre 39° et 40°, parfois au-dessus, la courbe affecte en général une allure en plateau avec de petites oscillations. Le pouls est rapide entre 120 et 140, mou, dépressible. Dès les premiers jours l'asthénie très intense allant jusqu'au tuphos, la pâleur terreuse des téguments et des muqueuses, la céphalée, les vomissements fréquemment signalés, la rachialgie, les cour-

batures, les signes nerveux, excitation avec délire ou au contraire dépression fréquente, tout indique une atteinte toxi-infectieuse sévère.

Parallèlement à cette atteinte de l'état général, évoluent des lésions nécrotiques de la bouche et du pharynx.

La stomatite paraît être un signe constant. C'est une stomatite congestive au début, parfois hémorragique, qui aboutira à l'apparition d'ulcérations nécrotiques, le plus souvent, bien limitées, arrondies, du diamètre d'une pièce de 0 fr. 50 à une pièce de 1 fr., aux bords taillés à pic, à fond grisâtre, parfois recouvert d'un exsudat fétide. Le siège est le plus souvent gingival en regard des molaires, ou gingivo-jugal ou jugal.

Les tissus nécrosés, s'éliminent, la guérison survient avec celle de l'agranulocytose. Une glossite peut s'associer, la langue étant recouverte d'un exsudat noirâtre.

La stomatite peut exister à l'état isolé ou accompagner l'angine, nous l'avons trouvé isolé dans 3 cas; associée dans 6 cas.

Elle débute en même temps que l'agranulocytose sur des gencives saines; dans aucun cas il n'y avait de stomatite bismuthique antérieure.

L'angine est un signe très fréquent. Elle ne manquait que dans un seul des cas que nous avons recueillis.

Parfois, elle est le premier signe de la maladie; parfois cependant elle n'est apparue qu'assez tardivement. C'est au début le plus souvent une angine rou-

ge, elle peut rester à ce stade ou évoluer vers l'angine ulcéro-nécrotique. Il apparaît alors un enduit pultacé qui ne tarde pas à faire place à de véritables fausses membranes qui peuvent s'étendre à tout le pharynx, (piliers, amygdales, voile du palais, paroi postérieure). Sous ces fausses membranes vont se creuser des ulcérations gangréneuses. C'est alors l'angine ulcéro-gangréneuse, des agranulocytoses en général. Il s'agit d'ulcérations nécrotiques, à fond sanieux, parfois encore recouvert d'une fausse membrane. Elles peuvent s'étendre en profondeur après élimination du tissu sphacélé et peuvent même, au niveau du voile du palais, aboutir à des perforations.

L'examen bactériologique des ulcérations et des exsudats pharyngés a été pratiqué deux fois dans les observations que nous possédons; dans un cas (Mouquin et Fleury) il n'a montré que des germes banaux; dans l'autre (Massias et Phan-Huy-Quat) une flore abondante mais banale, surtout Gram positive. Dans un de ces cas également l'angine avait un aspect herpétique et coexistait avec de l'herpès labial.

Dans la règle le syndrome ganglionnaire ne présente rien d'appréciable, en dehors des adénites satellites des ulcérations, adénites sous-angulo-maxillaires en général discrètes.

Une fièvre avec asthénie et manifestations bucco-pharyngées frappant brutalement un sujet en pleine santé apparente, tel est le tableau clinique de l'agranulocytose au cours du traitement bismuthique.

L'examen complet du malade décèle rarement d'autres symptômes.

Le pouls, nous l'avons dit, est accéléré, en rapport avec la température. Il bat à 120-140. Il est le plus souvent régulier, mais petit, mal frappé.

Dans le cas de Mouquin et Fleury, où le tableau était au début celui d'une insuffisance surrénale, le pouls était incomptable.

Les bruits du cœur sont en règle, assourdis; deux fois nous avons noté l'existence d'un petit souffle systolique, mésocardiaque dans l'observation inédite que nous rapportons, apexien dans un des cas d'Aubertin, d'interprétation difficile.

La tension artérielle peut rester ce qu'elle était avant la maladie, cependant, elle est en général un peu abaissée, la maxima aux environs de 11, la minima à 6 ou 7 (au Vaquez).

Deux fois l'auscultation des poumons a permis d'entendre aux deux bases, des râles humides dans un cas, fins, secs, râles d'œdème pulmonaire aigu dans un autre.

L'examen général du système nerveux ne décèle aucune anomalie, sauf dans le cas (Aubertin, Blancstein et Lehmann) où la maladie se termine par une inondation ventriculaire. Le malade présentait à ce moment, un coma avec contractures et signe de Babinski bilatéral.

Du côté du foie, le subictère conjonctival est fréquent. Nous l'avons relevé dans 3 cas. La palpation ne décèle pas d'hypertrophie du foie.

L'examen des urines n'a montré dans aucun cas d'urobilinurie. L'hypertrophie splénique n'a été signalée que dans un cas, celui de Von Domarus, dans lequel la rate était percutable, sur une hauteur de 8 à 10 centimètres; dans aucun cas non plus on n'a signalé d'adénopathie appréciable en dehors des ganglions sous-maxillaires en rapport avec l'angine.

L'existence d'un syndrome hémorragique discret a été relevée. Dans le cas d'Aubertin, Blancstein et Lehmann, la maladie a débuté par du saignement gingival, et une légère éruption purpurique est apparue les jours suivants. Il faut noter que ce malade est mort d'hémorragie méningée après avoir présenté des hémoptysies répétées.

Le malade de Sézary a eu au début de son agranulocytose, une épistaxis prolongée et il avait remarqué depuis quelques jours un suintement continu de ses hémorroïdes.

Chez notre malade, enfin, des manifestations hémorragiques discrètes sont apparues deux jours avant la mort sous la forme d'un halo ecchymotique autour des points de piqure.

Du côté des reins, une albuminurie légère, seulement à l'état de traces, a été signalée 4 fois.

L'urée sanguine, chaque fois que le dosage a été pratiqué, était normale.

L'hémoculture, devant ce syndrome d'allure toxique infectieuse, a été pratiquée dans 4 cas. Elle a toujours été négative.

Tel est le tableau clinique de l'agranulocytose bis-

muthique, association d'un état toxi-infectieux sérieux et de manifestations bucco-pharyngées nécrotiques pouvant s'accompagner de pâleur et d'un état hémorragique discret.

C'est le tableau de toutes les agranulocytoses. Il appelle immédiatement l'examen du sang qui va confirmer le diagnostic.

ETUDE HEMATOLOGIQUE

Les données hématologiques sont loin d'être les mêmes dans tous les cas d'agranulocytose bismuthique. Un seul fait est constant : la diminution extrême ou la disparition des éléments granuleux du sang et de la moelle osseuse, l'agranulocytose proprement dite.

Mais, dans certains cas, c'est à une agranulocytose pure, type Werner-Schultz, que l'on a à faire; dans d'autres on se trouvera en présence d'un syndrome hématologique beaucoup plus complexe, comprenant en plus de l'agranulocytose :

Des altérations des globules rouges : anémie, anomalies globulaires.

Du côté des globules blancs, des altérations quantitatives : à côté de l'aleucie relative portant sur les granulocytes, une aleucie totale, plus marquée témoignant de la sidération des centres leucopoïétiques, ou une leucocytose paradoxale due à la prolifération d'éléments non granuleux.

— Des altérations qualitatives : parallèlement à la disparition des éléments granuleux, l'apparition d'éléments nouveaux non granuleux pathologiques, de monocytes en particulier.

— Des altérations thrombocytaires enfin : diminu-

tion importante du taux des plaquettes allant de pair avec des troubles de la coagulation et s'accompagnant d'un syndrome hémorragique.

Ce sont ces anomalies portant sur les globules rouges et les plaquettes, qui, associées à l'agranulocytose, constituent — lorsqu'elles sont au complet — l'aleucie hémorragique de Franck.

L'étude hématologique des 9 observations que nous avons recueillies nous permet de distinguer :

- 4 cas d'agranulocytose pure, type Werner-Schultz;
- 2 cas d'agranulocytose avec anémie sans hémorragies ;
- 3 cas d'aleucie hémorragique.

1° DANS LES FORMES D'AGRANULOCYTOSE PURE.

Le nombre des globules rouges est normal ou à peine abaissé, au-dessus de 4 millions. L'anisocytose, les déformations globulaires ne sont pas signalées.

Le nombre total des globules blancs est abaissé de façon modérée (2.000 à 5.000 par millimètre cube), abaissement dû à la disparition des granulocytes.

Dans un cas, l'aleucie était beaucoup plus accentuée (620 globules blancs par millimètre cube : Von Domarus). Il s'agit là d'une agranulocytose avec sidération médullaire passagère portant sur tous les éléments blancs, curable cependant.

La leucopénie n'a donc aucune valeur pronostique sauf dans le cas où elle s'accroît progressivement.

Les formules leucocytaires montrent partout la disparition des granulocytes : polynucléaires neutrophili-

les, éosinophiles et basophiles du sang. Dans quelques observations, les polynucléaires subsistent à un taux infime (5 %, Rosenthal), les éosinophiles ont partout disparu.

En général, on ne trouve pas de granulocytes jeunes; Rosenthal et Abel signalent pourtant la présence de myélocytes neutrophiles (3 %).

La formule blanche est donc constituée presque uniquement par des formes non granuleuses, lymphocytes et monocytes, avec en général une prédominance nette des premiers sur les seconds, le nombre absolu des lymphocytes étant seul augmenté.

Rosenthal et Abel, cependant, rapportent un cas d'agranulocytose bismuthique à monocytes. Le pourcentage de ceux-ci était de 70 % contre 22 % de lymphocytes. Nous avons observé personnellement un cas d'aleucie hémorragique bismuthique, avec prolifération énorme de formes monocytaires anormales.

La présence de cellules de Türk a été signalée à l'exclusion d'aucune autre forme anormale de leucocytes.

L'étude du temps de coagulation et du temps de saignement ne décèle rien d'anormal.

Dans les deux cas où la numération des plaquettes a été pratiquée, elle a montré des chiffres inférieurs au taux normal : 1.600.000 par millimètre cube (Von Domarus).

Mouquin et Fleury signalent la rareté des plaquettes sur lames colorées.

2° DANS LES FORMES AVEC ANÉMIE.

Le nombre des globules rouges est abaissé dans des proportions variables : 3.600.000 dans l'observation rapportée par Dowds, 1.536.000 dans une observation d'Aubertin.

Le taux d'hémoglobine est également diminué de façon sensiblement parallèle. Il s'agit d'une anémie normochrome ou légèrement hyperchrome. Dowds note dans son observation d'agranulocytose avec anémie modérée, l'existence d'une légère anisocytose.

A part cette anémie qui l'accompagne, la formule sanguine dans ces cas ne se distingue nullement de celle des cas d'agranulocytose pure.

Il faut noter que ces cas d'agranulocytose avec anémie ont tous les deux évolué vers une guérison hémalogique. L'aplasie médullaire n'est donc pas définitive.

3° FORMES AVEC ANÉMIE ET THROMBOPÉNIE.

Les troubles hématologiques sont ceux de l'aleucie hémorragique, de Franck, résultant d'une aplasie médullaire totale d'origine toxique.

La déficience porte sur tous les éléments du sang. L'anémie est manifeste : modérée (3.000.000) dans le cas d'Aubertin, Blancstein et Lehmann, elle était beaucoup plus intense chez la malade que nous avons observée, véritable anémie pernicieuse (1.380.000).

C'est une anémie tantôt normochrome (Aubertin, Blancstein et Lehmann, Sézary et Boucher), sensiblement hyperchrome dans le cas que nous avons ob-

servé, où la valeur globulaire était de 2,35 au début de la maladie. C'est dans ce cas que nous avons observé la chute globulaire la plus marquée.

Elle s'accompagne d'altérations globulaires, aniso et poïkilocytose d'ailleurs modérées avec légère macrocytose. Elle ne présente que peu de signes de régénération globulaire.

Les hématies nucléées sont absentes ou très rares. Le taux des hématies granulo-filamenteuses n'était pas exagéré chez notre malade après plusieurs jours de traitement hépatique.

L'agranulocytose accompagne l'anémie. Le nombre des globules blancs par millimètre cube était très abaissé, dans le cas de Sézary et Boucher (1.850), sensiblement normal dans le cas d'Aubertin, Blancstein et Lehmann, augmenté dans notre observation personnelle (11.550), mais dans tous les cas, l'agranulocytose était à peu près complète et la leucocytose portait uniquement sur des éléments non granuleux : lymphocytes et moyens mononucléaires dans l'observation d'Aubertin, Blancstein et Lehmann et dans celle de Sézary et Boucher ; monocytes et cellules monocytoïdes dans notre cas.

Dans une seule observation (Aubertin, Blancstein et Lehmann) est signalée une petite poussée de granulocytes jeunes : métamyélocytes et myélocytes dont le taux atteignait 8 % des globules blancs du sang.

Dans le cas de Sézary et Boucher, le taux des leucoblastes atteignait un chiffre assez important (15,8 %

de myéloblastes), alors qu'ils étaient rares dans les deux autres cas.

La thrombopénie est manifestement très accentuée (17.363 plaquettes par millimètre cube dans notre observation avec inégalité considérable du volume des plaquettes), elle va de pair avec les signes hémorragiques et les troubles de la coagulation que nous avons relevés dans les trois cas.

En effet, le temps de coagulation est allongé : 14'-17' allant de pair avec une rétraction nulle du caillot, une sédimentation rapide des hématies.

Le temps de saignement (épreuve de Dukes) est également allongé : 8' dans un cas, 7' 1/2 à l'oreille gauche et 35' à l'oreille droite dans un autre. Le signe du lacet est positif.

L'agranulocytose bismuthique peut donc revêtir la forme de l'aleucie hémorragique. L'inhibition médullaire est totale, il n'y a aucune réaction plastique. La terminaison a été fatale dans les trois cas observés.

Il faut ajouter que dans un cas, celui que nous avons observé avec M. Aubertin, la ponction sternale qui a été pratiquée à 3 reprises, à 2 jours d'intervalle, a confirmé l'existence de cette aplasie médullaire totale. Les promyélocytes et les myélocytes étaient très rares, dans les 3 séries d'étalements, ne dépassant pas 3 % des éléments nucléés. Le taux des érythroblastes également très bas atteignait au maximum 5 %. L'absence des plaquettes était totale sur

les lames, par contre il existait une réaction mégacaryocytaire nette.

Cette observation présente une particularité intéressante, qui se retrouve d'ailleurs à un degré moindre dans l'observation de Rosenthal et Abel. L'agranulocytose est totale ; pourtant le chiffre des globules blancs, par millimètre cube est augmenté (9.000 à 11.550), et ces globules blancs sont presque uniquement des cellules de la lignée monocytaire parmi lesquels il faut distinguer :

1° Des monocytes adultes normaux ou subnormaux du diamètre d'une vingtaine de μ environ, au noyau lobé, contourné, en praline, au protoplasme gris bleuté parsemé de fines granulations rouges à la limite de la visibilité. Ces cellules atteignent le taux de 87 % des éléments blancs au début, de 40 % vers la fin de la maladie.

2° Des cellules pathologiques diverses, rondes, à noyau unique et arrondi, parmi lesquelles quelques-unes peuvent être rapprochées des monocytes en raison de leur taille, de la structure chromatinienne de leur noyau, de la présence de fines granulations rougeâtres dans leur cytoplasme, et considérées comme des formes jeunes de la lignée monocytaire.

D'autres plus nombreuses ont une morphologie qui rappelle celle des cellules de Türk : taille variable mais toujours inférieure à celle des monocytes, forme arrondie ou légèrement elliptique, noyau relativement petit, quelquefois central, souvent plus ou moins excentrique, dont la chromatine est disposée en gros

blocs irréguliers, affectant quelquefois la disposition radiée spéciale aux cellules plasmocytaires, non nucléolé ; protoplasme teinté en bleu outremer intense avec parfois une zone achromatique à l'un des pôles du noyau. Beaucoup de ces cellules contiennent dans leur protoplasme des granulations rouges plus grosses que celles des monocytes, groupées dans une région du protoplasme et parfois envacuolées.

Ces cellules pathologiques apparentées aux monocytes entrent, à notre avis, dans la famille des « cellules monocytoïdes », telles que les a décrites Sabrazès, cellules d'origine réticulo-endothéliale pour cet auteur, apparaissant dans le sang au cours d'états hémopathiques divers : angines lympho-monocytaires, agranulocytose avec monocytose, leucémie à monocytes.

Ces cellules dans le sang de notre malade se trouvaient au début de l'agranulocytose en proportion infime : 2 % des éléments blancs du sang circulant. Au dixième jour de la maladie, leur taux avait considérablement augmenté (32 %), en même temps que le taux des monocytes adultes s'abaissait de 80 à 40 %. Il semble donc que l'évolution de la maladie ait été marquée par une invasion du sang circulant par des cellules pathologiques monocytoïdes, foisonnant de même dans la moelle osseuse. Parallèlement, le nombre des globules blancs par millimètre cube s'est accru, et l'on peut rendre ces cellules monstrueuses, responsables de cet accroissement progressif.

L'étude de la moelle sternale de cette malade a

montré un parallélisme frappant entre l'hémogramme et le myélogramme; alors qu'au début de la maladie, la moelle osseuse comme le sang contenait surtout des monocytes normaux et quelques monoblastes, au dixième jour, l'image médullaire foisonnait de cellules monocytoïdes identiques à celles du sang, le nombre des monocytes adultes ayant beaucoup diminué, et ceux-ci étant pour la plupart en histolyse.

L'observation de Rosenthal et Abel ne se rapproche de celle que nous venons d'étudier que par la prédominance dans la formule leucocytaire des monocytes sur les lymphocytes (70 % de monocytes contre 22 % de lymphocytes). Mais dans ce cas, le nombre global des leucocytes était abaissé (3.400 par millimètre cube), et dans les comptes rendus des examens hématologiques il n'est nulle part fait mention de formes monocytaires anormales.

Ce cas fait d'ailleurs partie d'une série de 14 observations d'agranulocytoses, d'étiologies diverses, ayant comme trait commun l'existence d'une poussée monocyttaire.

Pour ces auteurs, il y aurait dans ces cas augmentation non seulement relative, mais encore absolue des monocytes du sang, cette poussée étant due à une hyperplasie du système réticulo-endothélial (Dameshek), hyperplasie que confirme dans un cas l'examen anatomo-pathologique de coupes du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

Pour Sabrazès, également, le système réticulo-en-

dothélial est sollicité dans les agranulocytoses comme dans les leucémies et réagit par une hyperplasie; mais alors que dans les leucémies les cellules réticulo-endothéliales sont aiguillées vers la formation d'hémocytoblastes ou d'hémohistioblastes qui se multiplient par mitoses pour leur propre compte et peuvent même ébaucher des différenciations, dans les agranulocytoses au contraire on voit des cellules réticulo-endothéliales se mobiliser et passer directement dans le sang circulant sous forme de cellules histiocytaires endothélioïdes ou monocytoïdes. Ces cellules n'évoluent guère au delà de ce stade et ne se reproduisent pas.

Pour Sabrazès encore : « Ces cellules accusent fréquemment des phénomènes de phagocytose et ont tendance à des groupements syncytiaux ». Par ces caractères, les agranulocytoses s'apparentent aux différents états pathologiques inflammatoires. Les processus toxi-infectieux à l'origine de l'inhibition médullaire peuvent de même annihiler les réactions du système réticulo-endothélial.

Ainsi s'explique pour Sabrazès comme pour d'autres auteurs (Dameshek) l'existence de poussées monocytaires dans les agranulocytoses. Dans l'observation que nous avons rapportée d'agranulocytose bis-muthique accompagnée d'une poussée monocytaire importante augmentant le chiffre global des leucocytes, envahissant le sang et le tissu médullaire de cellules monocytoïdes plus ou moins évoluées, on

pourrait discuter l'existence d'une véritable poussée leucémique monocyttaire.

Si notre malade n'avait pas été rapidement emportée par les progrès de la toxi-infection, dont elle était atteinte, peut-être sa maladie aurait-elle évolué vers la leucémie à monocytes.

On sait que la possibilité de passage de l'état agranulocytaire à l'état leucémique a été discutée et admise par quelques auteurs (O. Naegeli, R. Waitz, G. Hoerner).

L'expérimentation comme l'observation clinique milite en faveur de cette hypothèse. Ce fait a été confirmé expérimentalement avec des toxiques comme le benzol (Sabrazès), également avec les rayons X. Il est donc possible d'admettre que la myélotoxicose, qu'elle soit d'origine infectieuse ou toxique, puisse s'orienter dans deux directions :

Soit vers l'agranulocytose par effondrement du pouvoir myélopoïétique;

Soit vers l'état leucémique par hyperplasie compensatrice, maligne, des tissus hémopoïétiques et du système réticulo-endothélial.

EVOLUTION

D'après les 9 cas que nous avons étudiés, la durée moyenne de l'agranulocytose bismuthique est d'environ 20 jours. On compte :

- 4 guérisons;
- 5 morts.

Ces cas sont d'ailleurs trop peu nombreux pour qu'on puisse en tirer une statistique, mais il semble bien cependant que l'évolution favorable soit à peu près aussi fréquente que l'évolution mortelle.

Dans les cas mortels :

Deux fois la mort est la conséquence de l'agranulocytose elle-même ou de l'anémie qui l'accompagne. Malgré tous les traitements institués, le taux des globules blancs ne cesse de décroître, l'anémie ne fait que s'accroître, sans qu'aucune réaction plastique myélocytaire ou érythroblastique ne s'ébauche. Le malade meurt au bout d'une dizaine de jours de maladie.

Une fois (Aubertin, Blancstein et Lehmann) le malade a été emporté par des accidents hémorragiques, conséquence de la thrombopénie : hémoptysies répétées, inondation ventriculaire terminale.

Deux fois la mort a été hâtée par une complication

infectieuse pulmonaire intercurrente : broncho-pneumonie dans l'observation de Sézary et Boucher, pneumonie droite dans celle de Rosenthal et Abel où la terminaison fatale est survenue au bout de 7 jours, alors que l'agranulocytose était hématologiquement guérie, le taux des globules blancs étant monté à 12.000 avec 85 % de polynucléaires neutrophiles. A propos de ce cas, il faut signaler l'influence favorable possible d'une infection intercurrente favorisant la granulocytopoïèse.

Dans les cas favorables, la guérison a été obtenue dans un délai variant de 10 jours à 3 mois.

Cliniquement l'évolution favorable est marquée par la chute de la fièvre et la sédation des signes généraux, par la disparition des phénomènes hémorragiques et par un arrêt dans l'extension des processus ulcéro-nécrotiques bucco-pharyngés. L'élimination des tissus sphacelés se poursuit et la réparation est en général rapide en même temps qu'on assiste à la régression des adénopathies cervicales satellites. L'amélioration clinique va de pair avec un retour progressif de la formule sanguine vers la normale. La leucopénie diminue, une poussée de leucocytose peut même s'observer, le taux des polynucléaires neutrophiles augmente rapidement, leur pourcentage pouvant passer en quelques jours de 3 à 4 % à 30 ou 35 % (Aubertin).

Ces polynucléaires sont, au début surtout, des formes jeunes, à noyaux en bâtonnet, ensuite des formes plus âgées et plus segmentées. Des formes encore

plus jeunes, métamyélocytes et même myélocytes neutrophiles peuvent se rencontrer en petite quantité dans le sang, au moment de la poussée granulocytaire qui marque le début de l'évolution favorable.

Le taux des polynucléaires éosinophiles augmente également et parfois dans des proportions supérieures à celle des neutrophiles (Mouquin et Fleury, Masias et Phan-Huy-Quat).

Dans les formes avec anémie et thrombopénie, en cas d'évolution favorable, l'augmentation des globules rouges et des plaquettes se poursuit parallèlement à celle des globules blancs et des polynucléaires.

Les déformations globulaires s'atténuent pour disparaître. Dans aucun cas n'a été signalée de crise réticulocytaire. Le taux de l'hémoglobine augmentant moins rapidement que le nombre des globules rouges, la valeur globulaire au cours de la phase de réparation se maintient légèrement au-dessous de l'unité, puis revient à la normale.

L'augmentation du nombre des plaquettes va de pair avec le retour à des chiffres normaux du temps de coagulation, avec la réduction du temps de saignement, la disparition du signe du lacet et de tous les phénomènes hémorragiques spontanés ou provoqués.

Nous n'avons pu recueillir aucun renseignement sur l'avenir des malades ayant guéri d'agranulocytose bismuthique. Il nous est donc impossible d'étudier chez eux la fréquence ou l'absence des récidives. Nous n'avons pu savoir non plus si d'autres accidents hémopathiques (anémies, leucémies) sont sur-

venus chez eux après la guérison de leur agranulocytose.

Etant donné que, dans tous les cas, il s'agissait d'agranulocytose à forme aiguë survenant chez des sujets sans tare sanguine antérieure, il est permis de poser comme probable l'absence de rechutes et de récidives, celles-ci étant essentiellement l'apanage des formes subaiguës et chroniques, formes dans lesquelles il existe déjà une déficience du système granulopoïétique qui s'aggrave progressivement sous l'influence d'intoxications ou de carences diverses.

FORMES CLINIQUES

1° Formes suivant l'évolution.

Tous les cas d'agranulocytose bismuthique que nous avons observés étaient des formes d'évolution aiguë.

Nous avons dit que la durée de la maladie était de 18 à 20 jours. Dans un cas, celui de Dowds, l'évolution mortelle a suivi une marche plus rapide, la maladie ayant duré 7 jours. On ne peut cependant parler à ce propos de forme suraiguë foudroyante. Un cas favorable, celui d'Aubertin et R. Lévy n'a guéri qu'au bout de 3 mois, mais on ne peut, là encore, parler d'évolution subaiguë traînante.

Les formes suraiguës et les formes subaiguës à rechutes ou récidivantes n'ont pas été observées jusqu'à présent dans l'agranulocytose bismuthique.

2° Formes suivant les symptômes.

Si le tableau clinique de tous les cas d'agranulocytose bismuthique observés est à peu près identique, l'aspect des lésions locales, les signes généraux dominants n'ont pas été cependant les mêmes dans tous les cas. Il faut donc distinguer :

SUIVANT L'ASPECT DES LÉSIONS LOCALES :

Des formes avec stomatite ulcéro-gangréneuse sans angine, la gangrène étant limitée à la cavité buccale.

Des formes avec angine sans stomatite et parmi celle-ci nous avons relevé :

Des formes ulcéro-nécrotiques avec ulcérations limitées des amygdales et des piliers, le plus souvent recouvertes d'un exsudat pseudo-membraneux.

Des formes revêtant l'aspect de l'angine herpétique et s'accompagnant d'herpès labial (Mouquin et Fleury).

Des formes d'angine avec fausses membranes étendues à tendance envahissante, véritable angine pseudo-diphthérique.

Enfin des formes où la stomatite et l'angine coexistent.

SUIVANT LES SIGNES GÉNÉRAUX :

Si dans presque tous les cas, la maladie se présente au début comme un état typhoïde, ou un état grippal, dans un cas, celui de Mouquin et Fleury, l'extrême brutalité du début, la céphalée, la rachialgie, les vomissements profus, avec douleurs abdominales, l'extrême rapidité du pouls, l'effondrement de la tension artérielle réalisaient un tableau d'insuffisance surrénale aiguë. C'est dans ce cas, rappelons-le, que l'angine revêtait un aspect herpétique.

3° Formes suivant les signes sanguins associés.

Rappelons que nous avons relevé dans les cas d'agranulocytose :

- 4 cas d'agranulocytose pure, type Werner-Schlutz ;
- 2 cas d'agranulocytose avec anémie.

Dans un cas, il s'agissait d'une anémie modérée (3.600.000 globules rouges avec 70 % d'hémoglobine), dans l'autre, d'une anémie plus importante (globules rouges : 1.536.000), hyperchrome, sans réaction plastique importante qui a guéri en même temps que l'agranulocytose au bout de 3 mois, sous l'influence du traitement.

— 3 cas d'aleucie hémorragique, dans lesquels à l'agranulocytose s'ajoutait une anémie importante avec pâleur marquée, chute globulaire au-dessous de 3.000.000, hyperchromie, déformations globulaires peu accentuées, peu ou pas de signes de réaction plastique, une thrombopénie, des troubles du temps de coagulation et du temps de saignement et des phénomènes hémorragiques spontanés (épistaxis, gingivorragies, purpura, hémoptysies, hémorragie méningée) ou provoqués (signe du lacet positif).

Ces formes sont les plus graves, la moelle étant touchée dans toutes ses fonctions. Les trois cas ont été mortels.

Rappelons enfin que deux de nos observations présentaient la particularité suivante :

L'agranulocytose s'accompagnait d'une monocytose

importante constituée, dans un cas par des monocytes normaux, dans l'autre par des monocytes normaux et des formes monocytoïdes anormales en nombre absolu très important, l'agranulocytose prenant le masque d'un état subleucémique.

4° Les formes frustes.

Nous n'avons observé que des formes aiguës franches d'agranulocytose bismuthique, mais il n'est pas impossible de penser que, si des examens du sang étaient pratiqués régulièrement chez les malades traités par le bismuth, on trouverait dans certains cas, surtout chez des sujets présentant quelques signes d'intoxication (pâleur, stomatite accentuée ou angines rouges fréquentes, asthénie, ou grippe bismuthique), des modifications hématologiques : anémie légère, leucopénie modérée (3.000 à 5.000 globules blancs) avec diminution du pourcentage des polynucléaires.

Il y a intérêt à dépister ces formes frustes d'agranulocytose analogues à celles qui existent dans l'intoxication benzolique professionnelle, car si les troubles qu'elles entraînent régressent dès la cessation du traitement dans la plupart des cas, on peut craindre que parfois, à l'occasion d'une série ultérieure, elles ne récidivent soit sous forme d'agranulocytose aiguë très grave, soit sous forme d'agranulocytose chronique prolongée, déchéance progressive mortelle de la moelle osseuse.

5. Agranulocytose au cours du traitement arsénobismuthique.

Un peu moins rare que l'agranulocytose bismuthique est l'agranulocytose survenant au cours des traitements antisyphilitiques mixtes arsénobismuthiques.

En 1926, Aubertin et R. Lévy avaient décrit les syndromes agranulocytaires au cours du traitement antisyphilitique par les arsénobenzènes.

En 1928, Bocage et Filliol publient une observation d'aleucie hémorragique survenue au cours d'un traitement mixte par le novarsénobenzol et l'iodo-bismuthate de quinine.

Depuis lors, plusieurs observations de syndromes agranulocytaires à la suite de traitements mixtes ont été publiées en France et à l'étranger. Comme dans l'agranulocytose bismuthique il s'agit le plus souvent de sujets jeunes, en bonne santé apparente, traités pour une syphilis récente primaire ou secondaire.

Dans un cas seulement (Sézary et Lenègre) est signalée une tare hématique antérieure (hémogénie fruste).

Les médicaments en cause sont variables. Presque toujours le composé arsenical employé est le novarsénobenzol. Dans une des observations d'Aubertin, Blancstein et Lhemann, le médicament arsenical employé était un composé pentavalent, l'acétylarsan.

Par contre, les préparations bismuthiques injectées sont variables : iodo-bismuthate de quinine surtout, puis bivatol et diverses préparations antisyphi-

litiques de bismuth insoluble ou liposoluble. Dans un cas, le traitement mixte comprenait, associé au novarsénobenzol et au bismuth, du cyanure de mercure en injections quotidiennes d'un centigramme.

Les accidents apparaissent soit au cours d'une série d'injections, soit quelques jours (10 jours à un mois et demi) après la suspension du traitement.

Sur 13 observations que nous avons recueillies, l'agranulocytose est apparue 7 fois au cours ou peu après une série d'injections d'arsenic et de bismuth, traitement d'attaque d'une syphilis récente. Dans tous les autres cas, il s'agissait de malades déjà traités antérieurement, et ayant plus ou moins bien supporté les séries antérieures. Toujours le traitement était établi de la façon habituelle, les doses massives n'ont jamais été employées.

Dans un cas (Klüver), le traitement mixte était non pas alterné, mais combiné, les injections de novar et de bismuth étant faites simultanément.

Cliniquement, le tableau de l'agranulocytose au cours du traitement arséno-bismuthique est semblable à celui de l'agranulocytose bismuthique. Il faut signaler, cependant, que sur 13 cas il s'agissait 8 fois de syndromes agranulocytaires associés à une anémie grave, à des manifestations hémorragiques cutanées et muqueuses importantes, deux fois d'agranulocytose avec anémie d'importance moyenne, trois fois d'agranulocytose pure.

Les formes hémorragiques semblent donc plus fréquentes dans l'agranulocytose au cours du traitement

mixte que dans l'agranulocytose bismuthique, alors qu'au contraire les manifestations bucco-pharyngées sont plus accusées dans cette dernière.

Dans les 8 cas d'aleucie hémorragique que nous avons recueillis, l'évolution a été fatale. Par contre, les deux malades atteints d'agranulocytose avec anémie ont guéri sous l'influence du traitement, enfin parmi les trois cas d'agranulocytose pure, deux cas ont guéri, qui étaient plutôt des hypogranulocytoses que des agranulocytoses vraies, un des malades est mort.

Il faut signaler enfin, au cours du traitement arséno-bismuthique, la possibilité d'accidents agranulocytaires prolongés apparaissant lors d'une première série d'injections, s'atténuant ou disparaissant avec la suspension du traitement, pour récidiver lors de la reprise des injections. C'est dans ces formes récidivantes qu'il faut ranger l'observation de Bocage et Filliol, dont le malade eut, au cours d'une première série d'injections, une angine nécrotique qui nécessita la suspension du traitement et guérit rapidement, puis 15 jours plus tard, dès la reprise du traitement, il fut atteint d'aleucie hémorragique mortelle.

Dans un autre cas, celui de Bock, il s'agissait d'une malade qui eut, lors d'une première série d'injections, une angine avec agranulocytose qui guérit ; une deuxième série s'accompagna d'une hypogranulocytose légère, les séries ultérieures furent parfaitement supportées. De même, la malade de Brants fut atteinte d'agranulocytose aiguë au cours

d'une première série arséno-bismuthique, puis pendant les deux années suivantes, lors de chaque série arsenicale ou bismuthique, on constata une baisse du taux des polynucléaires, portant sur les polynucléaires neutrophiles, avec déviation à gauche de la formule d'Arneth, élévation légère du taux des éosinophiles qui serait due au bismuth pour l'auteur. Celui-ci insiste sur l'influence bienfaisante des rayons X à dose excitante dans le traitement de ces formes d'agranulocytose récidivante.

Quant à l'étiologie proprement dite de ces agranulocytoses au cours du traitement anti-syphilitique mixte, les auteurs sont en général d'accord pour incriminer au premier chef l'action toxique propre des médicaments employés, le rôle des agents infectieux semblant d'importance secondaire. Comme dans les cas d'agranulocytose bismuthique, les hémocultures dans ces agranulocytoses après traitement mixte, se sont toujours montrées négatives, et si dans un cas (Bocage et Filliol) on a trouvé à l'autopsie du bacillus *perfringens* dans les coupes de rate et de moelle osseuse, il semble bien qu'il ne s'agissait là que d'une septicémie terminale.

Dans plusieurs cas, les auteurs admettent que le novarsénobenzol est l'agent responsable de la myélotoxicose, la toxicité pour le sang du noyau benzénique n'étant plus à démontrer. L'action du bismuth est même niée par un certain nombre d'entre eux (Bocage et Filliol, Delpiano, Bock).

Cependant, dans l'observation d'Alexandrescu et

Dersca, les auteurs signalent l'existence d'une stomatite bismuthique importante existant avant le début de l'agranulocytose, qui pourrait avoir servi de point d'appel aux lésions buccales agranulocytaires. Enfin dans l'observation d'Aubertin, Blancstein et Lehmann, il s'agissait d'une aleucie hémorragique mortelle survenue à la suite d'un traitement par l'acétylarsan précédé de plusieurs séries d'injections bismuthiques, et il semble à l'auteur qu'il faille, là, mettre en cause le bismuth plutôt que l'acétylarsan.

D'ailleurs bien des auteurs avouent être dans l'incertitude, quant à la façon dont agit le composé toxique arsenical ou bismuthique, et plusieurs d'entre eux admettent avec Sézary et Lenègre, que le médicament ne fait que réveiller une tare hématique latente, et concluent que le meilleur moyen d'éviter ces accidents redoutables, est la pratique de l'examen du sang avant tout traitement anti-syphilitique, au cours du traitement, et à plus forte raison dès l'apparition des signes même légers d'intoxication (angine, stomatite, épistaxis ou purpura).

DIAGNOSTIC

L'apparition brutale de lésions bucco-pharyngées d'allure gangréneuse, associées à des phénomènes toxico-infectieux chez un syphilitique en cours de traitement bismuthique, doit faire penser à l'agranulocytose. Mais seul l'examen de sang permet de poser avec certitude le diagnostic et de déterminer à quel type de syndrome agranulocytaire on a affaire : agranulocytose pure, type Werner-Schultz, agranulocytose avec anémie ou aleucie hémorragique.

La ponction sternale et l'étude microscopique des frottis de moelle après coloration au May-Grünwald-Giemsa complètent utilement les données de l'examen hématologique.

Dans les cas d'aleucie hémorragique en particulier, la ponction sternale permet, mieux que l'examen du sang, d'apprécier le degré d'inhibition médullaire, l'existence d'une réaction plastique pouvant faire espérer une régénération sanguine, et dans une certaine mesure de porter un pronostic.

Mais parfois, surtout dans les cas atypiques, il arrive que le tableau clinique n'oriente pas le diagnostic vers une affection sanguine et si l'examen hématologique n'est pas pratiqué, il est des cas où l'asso-

ciation d'une angine pseudo-membraneuse à tendance extensive, avec fétidité de l'haleine, adénopathie cervicale, et de phénomènes toxi-infectieux graves, fait penser à une angine diphtérique maligne, plutôt qu'à une angine agranulocytaire. Dans d'autres cas, on pourrait même se contenter du diagnostic d'angine banale, érythémateuse, pultacée ou cryptique, d'autant que celles-ci ne sont pas rares au cours du traitement bismuthique. Dans une observation que nous rapportons, l'aspect de la gorge était celui d'une angine herpétique avec co-existence d'un herpès labial.

Parfois l'angine manque ou est peu marquée. La stomatite est le signe dominant. Survenant au cours d'un traitement par le bismuth, le premier diagnostic posé est celui de stomatite bismuthique. Cependant la stomatite bismuthique n'a jamais le début brutal et l'allure d'emblée grave de la stomatite de l'agranulocytose. C'est au tout début, un simple gonflement érythémateux des gencives, accompagné d'un liseré bismuthique le long des collets dentaires. Ce n'est que plus tardivement et en l'absence de soins, que les lésions prennent une allure gangréneuse et entraînent des symptômes de toxi-infection.

Il faut noter que chez aucun de nos malades atteints d'agranulocytose bismuthique, on ne notait de liseré bismuthique. Il faut donc rejeter l'hypothèse, suivant laquelle une stomatite bismuthique aurait favorisé l'apparition de la stomatite agranulocytaire.

Parfois encore lorsque les phénomènes locaux sont absents ou peu accusés au début, lorsque les signes

généraux dominant, le diagnostic peut être celui d'un état infectieux :

Grippe, en raison de l'asthénie, des courbatures, de la céphalée. Ces symptômes peuvent survenir au cours d'un traitement bismuthique, s'accompagnant d'un état fébrile et constituant la grippe bismuthique, manifestation d'intoxication qui commande l'arrêt du traitement; *fièvre typhoïde*, en raison du typhos, de la température en plateau, de l'existence d'une hypertrophie splénique légère. L'hémoculture a souvent été pratiquée dans ces agranulocytoses avant l'examen du sang, en vue de rechercher le bacille d'Eberth ou les paratyphiques.

Certaines formes suraiguës peuvent simuler un état méningé, une insuffisance surrénale aiguë.

Dans les formes hémorragiques, enfin, c'est le diagnostic des purpuras infectieux qui se pose. L'examen hématologique est en tout cas pratiqué aussitôt et permet un diagnostic rapide dans les cas difficiles.

Souvent l'existence d'une angine gangréneuse impose le diagnostic de maladie du sang. Mais l'ignorance où l'on est parfois d'un traitement bismuthique ne l'oriente pas spécialement vers l'agranulocytose. Là encore l'examen de sang, la ponction sternale sont indispensables et feront seuls le diagnostic d'agranulocytose en permettant d'éliminer les leucémies aiguës.

Cependant le problème récemment soulevé des leucémies leucopéniques vient compliquer le diagnostic.

Les données de la ponction sternale, l'étude des éléments anormaux rencontrés, permettent dans certains cas de faire la discrimination toujours délicate entre les deux affections.

En l'absence de la notion d'intoxication bismuthique, le diagnostic peut se poser avec l'agranulocytose primitive, type Werner-Schultz, qui est très rare, avec les autres agranulocytoses toxiques (pyramidon, barbituriques, sulfamides). La notion d'étiologie n'est d'ailleurs pas toujours facile à faire préciser.

Enfin, dans l'agranulocytose du traitement mixte arsénobismuthique, le novarsénobenzol est le plus souvent rendu responsable des accidents à cause de l'héмотotoxicité de son noyau benzénique.

Il nous reste à signaler que l'existence de formes frustes d'agranulocytose bismuthique apparaît possible, bien qu'aucune observation n'en ait été publiée jusqu'à ce jour.

Le dépistage de ces formes à signes atténués est cependant important puisqu'il constitue en somme la prophylaxie de l'agranulocytose proprement dite.

En présence de tout accident, même léger, d'intoxication bismuthique (stomatite, angine érythémateuse, pâleur, asthénie, état fébrile), survenant au cours du traitement, un examen du sang permettrait de découvrir un trouble hématologique même discret : une légère diminution des polynucléaires neutrophiles, une

anémie débutante, de petits troubles de la crase sanguine; et la découverte de pareilles anomalies commandant la suspension immédiate des injections, certains cas d'agranulocytose mortelle à marche progressive pourraient être ainsi évités.

PRONOSTIC

Sur les 9 observations d'agranulocytose bismuthique que nous avons recueillies, dans 5 cas l'évolution s'est faite vers la mort. Les 4 autres malades ont guéri semble-t-il de façon définitive. La proportion des cas favorables paraît donc à peu près égale à celle des cas mortels. Il s'agit là d'une affection extrêmement sérieuse mais dont le pronostic n'est cependant pas désespéré, du moins dans certains cas. Quelques traitements semblent d'ailleurs avoir sur l'agranulocytose une efficacité réelle.

Des symptômes cliniques de l'agranulocytose il semble impossible de tirer un élément de pronostic sérieux; les examens répétés du sang et de la moelle osseuse vont au contraire donner des indications précieuses. Le degré de la leucopénie, celui de la granulocytopénie neutrophile et éosinophile constatés au premier examen ne peuvent être comptés comme des éléments de pronostic. Le malade de Von Domarus, chez lequel le premier examen de sang montrait une leucopénie extrême (620 leucocytes par millimètre cube), avec disparition totale de tous les granulocytes a cependant guéri. Ce qui compte beaucoup plus, c'est l'évolution du taux des éléments blancs et de la for-

mule leucocytaire. L'augmentation progressive des leucocytes au cours du traitement, la montée rapide du taux des polynucléaires neutrophiles, aboutissant parfois à une polynucléose passagère comme dans le cas de Massias et Phan-Huy-Quat, l'apparition d'une poussée myélocytaire sanguine légère, témoin de l'activité du système myélopoïétique, l'existence enfin d'une éosinophilie, le taux des éosinophiles s'élevant pendant quelques jours aux environs de 5 %, allant de pair avec une amélioration clinique, permettent d'espérer une réparation sanguine.

Au contraire la persistance ou l'aggravation de la neutropénie, la rareté des éléments myéloïdes jeunes dans la moelle osseuse, traduisant l'aplasie du système myélocytaire, ne peuvent faire espérer un retour à la normale.

Dans les formes avec anémie, si l'anémie modérée habituelle ne semble pas beaucoup jouer dans la détermination du pronostic, l'existence d'une anémie importante et surtout d'une anémie de caractère hypoplastique ou aplastique, la rareté des éléments érythroblastiques jeunes dans la moelle sternale, témoignent, là encore, d'une inhibition médullaire, étendue à une part plus importante du système hémopoïétique, phénomène toxi-infectieux qui a bien peu de chances d'être réversible. La thrombopénie, l'intensité des phénomènes hémorragiques semblent être aussi des éléments de pronostic fâcheux. En effet, bien plus grave que les agranulocytoses pures ou avec anémie modérée, sont les aleucies hémor-

ragiques et parmi les 5 cas d'agranulocytose bismuthique mortelle que nous avons cités, trois fois il s'agissait d'aleucie hémorragique de caractère aplastique, tandis que dans les deux autres cas, on avait affaire une fois (Dowds) à une agranulocytose non hémorragique avec anémie importante au-dessous de 2 millions sans aucun signe de réaction plastique; l'autopsie confirma l'existence de l'aplasie de la moelle osseuse. Enfin dans le dernier cas mortel (celui de Rosenthal et Abel) l'issue fatale semble être due à une complication infectieuse intercurrente plutôt qu'aux progrès de l'agranulocytose elle-même.

Inversement les 4 cas ayant réagi favorablement au traitement étaient tous des agranulocytoses totales, mais pures ou avec anémie modérée. La guérison a été marquée par les modifications hématologiques que nous avons signalées plus haut.

Il semble donc qu'il y ait une différence très nette de pronostic entre les formes pures d'une part et les formes anémiques et hémorragiques, d'autre part, ces dernières comportant un pronostic presque constamment fatal. C'est pour cette raison que dans les agranulocytoses survenues au cours du traitement mixte arséno-bismuthique, la proportion des cas mortels paraît plus élevée, l'aleucie hémorragique dans ces cas étant plus fréquente que l'agranulocytose pure.

Enfin, si certains auteurs (Rosenthal et Abel) accordent aux poussées monocytaires dans l'agranulocytose une signification généralement favorable, les monocytes témoignant de l'activité de suppléance du sys-

tème réticulo-endothélial, dans l'observation inédite que nous rapportons, l'évolution s'est faite vers la mort, malgré l'existence d'une poussée monocytaire; mais on peut penser qu'il s'agissait là, d'une poussée anormale, monstrueuse, par l'abondance des formes monocytoïdes pathologiques, passant dans le sang et retrouvées dans la moelle osseuse, peut-être comparable à une poussée leucémique, les cellules monocytoïdes ne pouvant jouer aucun rôle régénérateur.

TRAITEMENT

Les thérapeutiques curatives utilisées dans les cas d'agranulocytose bismuthique que nous avons recueillis, sont multiples, mais nous ont semblé être d'efficacité très inégale. On a même l'impression que jusqu'à présent les formes anémiques et hémorragiques restent totalement inaccessibles à tous les traitements. Certaines méthodes paraissent au contraire, avoir une certaine efficacité dans les agranulocytoses pures.

Tous les auteurs sont d'accord pour traiter l'état général du malade, l'hydrater, soutenir son cœur, aider l'organisme à lutter contre la toxi-infection dont il est le siège.

De même tous jugent nécessaires le traitement local des lésions bucco-pharyngées : lavages antiseptiques, détersion des ulcérations, sérothérapie anti-gangréneuse locale et même générale.

Les traitements de l'état septicémique par des méthodes diverses (chimiothérapie, vaccino, et sérothérapie) n'ont jamais donné de résultats positifs.

Par contre les traitements de l'agranulocytose proprement dite employés dans les cas d'agranulocytose bismuthique que nous avons recueillis, comme dans beaucoup d'autres agranulocytoses toxiques paraissent inégalement actifs.

Parmi ces méthodes dont le but est de stimuler l'hématopoïèse et la leucopoïèse, certaines se sont montrées à peu près inefficaces et sont actuellement abandonnées : ce sont les injections de métaux colloïdaux, l'abcès de fixation qui, s'il a une certaine action leucopoïétique, est en même temps fortement leucolytique, les injections de nucléinate de soude (10 à 20 cm. cubes d'une solution à 10 %). Les injections intra-médullaires de goudron de houille, qui, chez le rat blanc (Reilly) déterminent des réactions hyperplasiques importantes et durables de la moelle et du sang, ont été tentées par Codvelle, Jean Bernard et Guichené dans un cas d'aleucie hémorragique. Cette médication, bien tolérée, n'empêcha pas l'évolution fatale, ne modifia nullement la formule sanguine, mais fit apparaître dans la moelle agranulocytaire, des érythroblastes en grand nombre, quelques leucoblastes, peu de granulocytes.

Parmi les essais thérapeutiques faits dans les agranulocytoses, il faut encore signaler les injections d'extraits leucocytaires, la crème de leucocytes de Strumia, les transfusions de sang leucémique (Netousek). Cette dernière méthode ne comportant aucun danger de greffe leucémique, aurait donné de bons résultats à ses auteurs en association avec la radiothérapie et la transfusion de sang normal. La transfusion de sang normal rendu leucocytosique par injection de nucléotides de pentose, devrait donner des résultats identiques avec plus de sécurité.

La transfusion de sang normal a été employée dans

tous les cas d'agranulocytose bismuthique que nous avons recueillis, en général sous la forme de transfusions d'abondance moyenne (200 à 300 centimètres cubes), répétées à quelques jours d'intervalle, et associées à d'autres thérapeutiques : anti-hémorragiques (chlorure de calcium, acide ascorbique), injections intramusculaires d'extrait de foie.

Cette dernière méthode habituellement employée dans les formes avec anémie, soit isolément, soit associée à des transfusions, a donné à B. Von Bonsdorff des résultats intéressants.

Nous insisterons un peu plus sur trois méthodes qui dans l'ensemble paraissent être celles qui ont donné le plus de satisfaction : ce sont, la radiothérapie, les injections de nucléotides de pentose et enfin, la vitaminothérapie récemment employée dans les agranulocytoses.

La radiothérapie préconisée par Friedeman à doses faibles, 1/10 ou 1/20 de la dose érythème, faite sur des zones étendues des os longs, est une méthode qui, appliquée avec prudence dans certains cas, semble avoir une efficacité certaine. Aubertin a pratiqué des séances d'irradiation épiphysaire chez un malade atteint d'agranulocytose bismuthique avec anémie en association avec l'hépatothérapie et des transfusions, et a obtenu en trois mois, le retour à la normale de la formule sanguine.

Le traitement par les nucléotides pentosiques semble avoir donné des résultats probants dans un certain nombre de cas d'agranulocytose. Ces corps provenant

de la désintégration des nucléo-protides se trouvent à l'état normal dans le sang circulant ainsi que l'a montré Jackson dans l'agranulocytose expérimentale du lapin. Injectés par voie intra-veineuse, ils produisent d'emblée une leucocytose intense (Doan). Préconisées tout d'abord en 1932 par Jackson et ses collaborateurs, ces substances ont été utilisées depuis lors sur une grande échelle aux Etats-Unis, sous le nom de Pent Nucléotide, K 96, dans les pays anglo-saxons et allemands (Nucléostrat), enfin plus récemment en France.

Jackson conseille le mode d'emploi suivant : injection quotidienne pendant 4 jours de 1 gr. 40 de nucléotides pentosiques, moitié par voie intra-musculaire dans 10 cc. d'eau distillée, moitié par voie intra-veineuse dans 100 cc. de sérum physiologique. Les injections sont en général bien supportées, quelques incidents sans gravité peuvent cependant se produire immédiatement : dyspnée, nausées, douleur précordiale en éclair.

L'amélioration clinique se dessine vers le troisième jour. Au point de vue hématologique, une poussée leucocytaire avec polynucléose surtout neutrophile se produit vers le cinquième jour, comparable à la crise réticulocytaire des anémies pernicieuses en voie de réparation.

Les résultats obtenus par cette méthode ont paru au début encourageants et on a été jusqu'à considérer les nucléotides pentosiques comme le traitement spécifique des agranulocytoses. Jackson, jusqu'en 1932, a traité ainsi 69 cas d'agranulocytose avec 25 % de mor-

talité. En 1932 Doan publiait une statistique comparable.

Mortalité chez les malades non traités..... 90 %

Mortalité chez les malades traités par transfusion. 64 %

Mortalité chez les malades traités par les rayons X 53 %

Mortalité chez les malades traités par pent-nucléotide K 96 25 %

Par la suite, les résultats obtenus avec les nucléotides pentosiques ont été moins favorables. C'est pourtant encore à l'heure actuelle l'agent considéré comme le plus efficace dans le traitement des agranulocytoses.

D'ailleurs les transfusions sanguines, les rayons X et les injections de dérivés de l'acide nucléinique agissent dans le même sens : tous donnent d'abord une leucopénie suivie d'une hyperleucocytose. On peut d'ailleurs supposer (Aubertin et R. Lévy) que transfusion et rayons X agissent peut-être en libérant dans le sang même de petites quantités de nucléotides pentosiques.

Dans aucun de nos cas d'agranulocytose les nucléotides pentosiques n'ont été employées, sauf dans notre cas personnel, mais beaucoup trop tardivement à la phase préagonique de la maladie.

Par contre, il est un autre mode de traitement qui a été appliqué avec succès dans deux de nos observations d'agranulocytose bismuthique ou arséno-bismuthique : la *vitaminothérapie*.

L'observation a montré que des régimes carencés en vitamines B6 et B2, et en vitamine C, peuvent à la longue aboutir à des syndromes d'anémie aplastique et de neutropénie déclenchés par des infections intercurrentes. Ces faits ont été confirmés expérimentalement. Chez l'enfant, l'avitaminose A peut également conduire à des états agranulocytaires. C'est en partant de ces notions que le traitement des agranulocytoses par les vitamines a été tenté ces dernières années.

La vitamine C semble réellement active dans les agranulocytoses. Riou, 1937, a traité un cas d'agranulocytose avec anémie survenue au cours d'un traitement arséno-bismuthique par des injections quotidiennes d'acide ascorbique associées à des injections d'extrait de foie; la deuxième injection de 0 gr. 30 d'acide ascorbique déclencha une amélioration rapide clinique et hématologique. L'acide ascorbique semblait avoir déterminé une réaction plastique médullaire, transformant la neutropénie en polynucléose de défense. Riou cite ailleurs une autre observation d'une malade en cours de traitement bismuthique qui, huit jours après une crise de cholécystite fébrile avec polynucléose, fut atteinte d'anémie à 1.700.000 avec leucopénie à 2.200, abaissement du taux des polynucléaires neutrophiles à 21 %. En 5 jours, après des injections intra-veineuses d'acide ascorbique (dose totale 1 gr. 20) le taux des leucocytes était remonté à 6.300, celui des polynucléaires à 63 %.

L'acide ascorbique agit en stimulant les défenses

de l'organisme, en rétablissant l'équilibre des réactions leucocytaires dans un sens comme dans l'autre. S'il agit de même sur la moelle, on peut espérer améliorer le pronostic des syndromes agranulocytaires par la vitamine C à condition de l'employer assez tôt avant la phase de dystrophie médullaire irréversible. Elle exercerait de plus une action anti-hémorragique.

Récemment Massias et Phan Huy Quat, ont guéri un malade atteint d'agranulocytose pure bismuthique, par un traitement vitaminique complexe associé à des transfusions. Ils ont employé chez ce malade les vitamines A et C en injections, la vitamine B1 en ingestion :

La vitamine A dans un but cytophyllactique pour aider à la régénération des épithéliums pharyngés détruits.

La vitamine C en temps que facteur de l'équilibre sanguin, du développement et de la maturation des cellules sanguines, enfin à cause de ses propriétés antitoxiques et de son rôle désensibilisateur.

La vitamine B1 a été employée par ces auteurs à la dose de 36 unités par jour, sous la forme d'une préparation anti-béribérique, administrée par la bouche, contenant de la vitamine B1 associée à des acides aminés divers (leucine, cystine, lysine, histidine, arginine) et à des polypeptides.

Massias et Phan-Huy-Quat soulignent que la vitamine B1 qu'ils ont employée est tirée de la levure de bière et qu'à partir de la levure de bière, on a pu extraire des bases pyrimidiques, analogues aux nucléotides pentosiques de Jackson.

Tels sont donc les différents traitements curatifs applicables à l'agranulocytose bismuthique. Si certains d'entre eux, transfusions, extrait de foie, rayons X à dose excitante, nucléotides pentosiques et vitamines ont semblé dans quelques cas avoir une influence bienfaisante sur l'évolution de la maladie, ils semblent cependant sans efficacité sur les aleucies hémorragiques dans lesquelles l'aplasie de la moelle osseuse est globale et non réversible.

C'est pourquoi, s'il est important de diagnostiquer dès son début et de traiter aussitôt l'agranulocytose survenant au cours du traitement bismuthique, il est bien plus utile encore de contrôler la formule sanguine avant et pendant la durée des injections, comme au cours du traitement par les arséno-benzols.

Il faut donc envisager, à côté de la thérapeutique curative des syndromes agranulocytaires bismuthiques, la prophylaxie de cette maladie, rare, il est vrai, mais redoutable, prophylaxie dont les éléments essentiels sont :

— D'une part, l'examen de la formule sanguine avant le début du traitement anti-syphilitique bismuthique autant qu'arsénical, en vue du dépistage d'une anomalie sanguine : anémie, quelle qu'en soit sa cause, fragilité globulaire, hémogénie et surtout leucopénie granulocytaire. Enfin, le rôle d'une prédisposition antérieure (sol hématique de P.-E. Weil) ne semble pas douteux, on l'a vu, dans l'étiologie de l'agranulocy-

tose bismuthique comme dans celle des autres agranulocytoses infectieuses ou toxiques.

— D'autre part, des examens de sang répétés au cours du traitement, à plus forte raison s'il existait une anomalie sanguine antérieure, ou dès l'apparition de signes d'intoxication médicamenteuse (stomatite bismuthique, pâleur, état fébrile), ou même à l'occasion d'affections pharyngées banales (angine érythémateuse), survenant au cours du traitement. La suspension immédiate des injections est, bien entendu, la mesure qui s'impose dès la constatation de troubles sanguins.

Enfin, comme il a été démontré expérimentalement (Gyorgyi, Peters), que les avitaminoses tenant à un régime carencé, en vitamines B6, B2 et en vitamine C, peuvent jouer un rôle dans l'étiologie des aplasies médullaires; une alimentation appropriée, complétée au besoin par un apport vitaminique, est donc à conseiller aux malades en cours de traitement.

Etude pathogénique

Si les faits cliniques démontrent de façon évidente que les sels de bismuth employés dans le traitement de la syphilis sont, au même titre que les arsénobenzènes, capables, très rarement il est vrai, de déclencher chez des sujets en apparence sains, des inhibitions de la moelle osseuse, il est par contre bien plus difficile de déterminer avec précision le mécanisme de l'hémotoxicité de ces préparations bismuthiques.

Le fait que les syndromes agranulocytaires sont extrêmement rares au cours du traitement bismuthique de la syphilis, doit inciter à admettre la nécessité de facteurs adjuvants qui, soit en renforçant l'action toxique du bismuth sur le système hémopoïétique, soit en paralysant les moyens de défense de l'organisme, jouent un rôle dans la détermination de ces accidents. Ces facteurs adjuvants peuvent être de nature très diverse.

Si l'allure des symptômes généraux qui sont en général ceux d'un état septicémique, si la localisation à la bouche et au pharynx des lésions ulcéro-gangréneuses, ont pu suggérer à un certain nombre d'auteurs, l'hypothèse d'une infection générale ou locale à l'origine de l'agranulocytose bismuthique, il faut envisa-

ger également le rôle possible d'intoxications associées (traitement arsenical antérieur en particulier), celui de certains états de carence, et enfin celui que peut jouer une dystrophie sanguine inapparente dans le déterminisme de cette maladie.

Nous allons donc étudier successivement les différents éléments du problème pathogénique que posent les syndromes agranulocytaires, au cours du traitement bismuthique.

1° *La toxicité du bismuth pour le système hémopoïétique* et, à ce propos, nous dirons un mot des recherches expérimentales qui ont été faites sur ce sujet et nous exposerons le résultat de nos expériences personnelles.

2° *Le rôle adjuvant possible de différents facteurs :*

a) Les infections.

1° Les septicémies.

2° Les infections focales.

3° La syphilis.

b) Les prédispositions individuelles.

1° Les états de carence.

2° Le terrain.

3° Les états dystrophiques latents de la moelle osseuse.

1° LA TOXICITE DU BISMUTH POUR LE SANG ET LA MOELLE OSSEUSE

Si à l'époque de la publication des premiers cas d'agranulocytose bismuthique et arséno-bismuthique, le rôle toxique du bismuth a été parfois nié (Delpiano), il est aujourd'hui admis par la majorité des auteurs. L'étude des cas d'agranulocytoses au cours du traitement bismuthique que nous avons pu recueillir, apporte un certain nombre d'arguments en faveur de cette théorie, mais il faut avouer qu'il s'agit là surtout d'arguments d'ordre négatif. En effet, c'est uniquement sur l'absence d'antécédents hémopathiques et après avoir éliminé la possibilité d'une intoxication par les arsénobenzènes ou par tout autre corps chimique, que nous pouvons conclure à la responsabilité des sels de bismuth dans l'étiologie de ces accidents. La preuve clinique de la toxicité du bismuth fait donc défaut. Néanmoins, l'agranulocytose bismuthique existe, mais reste un accident tout à fait exceptionnel, au cours du traitement bismuthique de la syphilis. Elle peut être déclenchée — on l'a vu —, par n'importe quelle préparation bismuthique anti-syphilitique employée en injections intra-musculaires aux doses normales et à des intervalles de temps habituels. Etant

donné l'extrême rareté de ces syndromes comparativement au nombre d'injections bismuthiques pratiquées chaque année dans les dispensaires anti-syphilitiques, il faut supposer que le bismuth ne peut exercer sa toxicité sur les fonctions médullaires que lorsque celles-ci sont déjà plus ou moins déficientes du fait d'une prédisposition congénitale ou acquise. Mais si la clinique ne peut fournir d'arguments positifs en faveur de la toxicité des sels de bismuth, pour le sang et la moelle, l'expérimentation, par contre, est arrivée, dans une certaine mesure, à démontrer celle-ci.

En 1938, trois auteurs américains: J.-W. Brown, Lucia et Mills ont étudié les effets d'un composé bismuthique, le tartrate de bismuth et de sodium sur le sang et les organes hématopoïétiques du lapin.

Ils ont soumis un lot de 11 lapins adultes à des injections intra-veineuses de tartrate bismutho-sodique à la dose de 3 à 5 milligrammes de bismuth-métal par kilogramme de poids. Les injections ont été répétées toutes les 48 heures, jusqu'à ce que l'animal meure ou soit sacrifié. Par des examens de sang répétés, ils sont parvenus à noter les modifications sanguines suivantes :

Du côté des globules rouges, une anémie qui débute trois ou quatre jours après la première injection, s'accroît progressivement pendant tout le traitement; elle s'accompagne de déformations globulaires : anisocytose avec microcytose, poïkilocytose, de polychromatophilie ou de basophilie des globules rouges, parfois sous forme de ponctuations basophiles. Chaque

injection est suivie d'une réaction normoblastique, apparaissant au bout de 24 heures et diminuant progressivement. Le taux de l'hémoglobine diminue à peu près parallèlement à celui des globules rouges.

Du côté des globules blancs, ils ont noté la leucocytose débutant quelques heures après l'injection. Le nombre des globules blancs par millimètre cube double ou triple pour revenir à son taux antérieur en moins de quatre jours.

En même temps le taux des polynucléaires neutrophiles augmente après chaque injection et revient ensuite au-dessous de son chiffre antérieur. L'existence d'une poussée éosinophilique est constante (8 à 10 % des globules blancs).

Ils ont observé par contre après chaque injection la diminution des petits lymphocytes, l'augmentation des gros lymphocytes et des monocytes, ainsi que l'apparition dans le sang circulant de grandes cellules mononucléées à cytoplasme bleu pâle, non granuleux, parfois vacuolaire à noyau leptochromatique et souvent très encoché, cellules qu'ils hésitent à classer dans les monocytes ou dans les lymphocytes jeunes. Leur taux peut atteindre 30 % du taux leucocytaire total.

Dans quelques cas pendant la période de leucocytose, ils ont observé l'apparition d'une poussée myélocytaire discrète et même de myéloblastes. Chaque injection entraîne enfin une diminution des plaquettes, suivie d'un retour à la normale ou à un taux supérieur.

De l'étude histologique des organes hématopoïétiques, après autopsie des animaux morts à la suite des

injections ou sacrifiés, J.-W. Brown et ses collaborateurs tirent les conclusions suivantes : l'injection de tartrate bismutho-sodique produit chez les lapins des lésions importantes des centres hématopoïétiques.

1° Une hypoplasie médullaire importante, les zones hématopoïétiques étaient remplacées un peu partout par des zones hémorragiques ou nécrotiques.

2° Une nécrose hépatique surtout centro-lobulaire remplacée par de la fibrose.

3° Une érythropoïèse active de la rate. En outre, ils ont noté la présence de cellules géantes en grand nombre dans la moelle, le foie et la rate.

A la suite de l'exposé de leurs résultats, les auteurs rappellent que des altérations sanguines et médullaires comparables, avaient déjà été constatées expérimentalement après injections de composés bismuthiques. Papsdorf avait déjà remarqué en injectant du bismogénol à des cobayes, l'augmentation progressive de la basophilie des globules rouges, la leucocytose, l'éosinophilie et l'augmentation des grands mononucléaires. Scalabrino avait noté l'augmentation des globules rouges nucléés dans la moelle de lapins après injection intra-musculaire de néotrèpol, ainsi que l'augmentation des éosinophiles, des myélocytes et des mégacaryocytes.

Brown, Lucia et Mills, concluent que le bismuth exerce une action sur le sang et les organes hématopoïétiques comparable à celle de l'arsenic et de l'antimoine, et ils attribuent cela au fait que ces métaux appartiennent tous les trois au groupe V de la table périodique.

Sur les conseils de notre Maître, M. le Professeur Aubertin, nous avons cherché à étudier l'action d'une préparation bismuthique anti-syphilitique sur le sang et la moelle du cobaye.

Nous avons injecté à un lot de 8 cobayes adultes, du bivatol, par voie intra-musculaire; les injections étaient répétées toutes les 48 heures; la dose initiale calculée d'après le chiffre de 1 centigramme de bismuth-métal par kilogramme de poids a été, au bout de quelques injections, doublée puis triplée.

Nous nous sommes efforcée, à l'aide d'examens répétés du sang et de la moelle osseuse prélevée par ponction tibiale, d'apprécier les modifications cytologiques consécutives aux injections de bismuth. Les résultats obtenus ont été assez constants. *Dans aucun cas nous n'avons pu obtenir d'agranulocytose.* Chaque injection bismuthique a déterminé dans les 6 à 8 heures suivantes une poussée de leucocytose, le nombre des éléments blancs s'élevant de 10.000 à 15.000 par millimètre cube par exemple, pour revenir ensuite un peu au-dessus de son taux antérieur.

Cette leucocytose était constituée par une polynucléose neutrophile, le plus souvent modérée, le taux des polynucléaires neutrophiles passant de 48 % (chiffre normal), à 60 ou 65 %, parfois plus importante, atteignant 87 %. Le taux des polynucléaires éosinophiles dans le sang ne nous a pas paru sensiblement modifié.

Parallèlement à la polynucléose, le taux des lymphocytes et des moyens mononucléaires était dimi-

nué. Les monocytes et les grands mononucléaires nous ont paru subir une légère augmentation de 3 à 6 % environ; celle-ci était toutefois d'appréciation délicate, étant donné l'abondance dans le sang, après chaque injection de bismuth, de cellules mononucléées de grande taille à noyau monocyttaire, en histolyse et difficiles à classer avec certitude.

Dans la série rouge, les modifications que nous avons observées étaient beaucoup plus discrètes; le nombre des globules rouges n'a jamais subi de diminution importante, tout au plus chez celui de nos cobayes ayant survécu le plus longtemps nous avons pu observer une baisse progressive du taux des hématies de 5.500.000 à 4.000.000, avec baisse du taux de l'hémoglobine de 90 % à 80 %. Par contre, dans tous les cas, nous avons noté des altérations globulaires très nettes : de l'anisocytose avec légère macrocytose et surtout l'apparition de nombreuses hématies polychromatophiles ou basophiles. Jamais nous n'avons trouvé d'hématies nucléées dans le sang périphérique.

Les injections bismuthiques ont entraîné une cachexie progressive des animaux qui ont succombé dans un délai de 6 semaines à 2 mois après la première injection de bismuth. Nous avons prélevé chez tous nos sujets des fragments de moelle osseuse, de foie et de rate, aux fins d'examen histologique.

L'examen des organes hématopoïétiques de tous nos cobayes nous a donné des résultats sensiblement identiques :

La moelle osseuse nous a, dans tous les cas, semblé

normale ou très peu altérée, nous avons constaté néanmoins d'une part l'augmentation nette des myélocytes éosinophiles, d'autre part la rareté des formes érythroblastiques jeunes, basophiles, la série érythroblastique étant représentée presque uniquement par des normoblastes.

Dans le foie et dans la rate, nous avons été frappée par la présence en quantité notable de grandes cellules macrophagiques.

Tels sont les résultats de nos recherches sur la toxicité du bismuth pour le sang et les organes hématopoïétiques du cobaye.

Nous devons reconnaître que nos conclusions n'ont pas une grande valeur.

D'une part, nous n'avons opéré que sur un nombre restreint d'animaux et nous n'avons employé qu'un seul composé bismuthique.

D'autre part, notre expérimentation n'a pu être poursuivie assez longtemps, pour des raisons indépendantes de notre volonté.

Néanmoins nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par Brown et ses collaborateurs, et si nous n'avons pu reproduire expérimentalement l'agranulocytose bismuthique, nous pouvons cependant affirmer que les injections de bismuth déterminent chez le cobaye des troubles hématologiques importants et des perturbations nettes dans le domaine des organes hématopoïétiques : foie, rate et moelle osseuse.

2° LES FACTEURS ADJUVANTS

a) Les infections.

L'agranulocytose bismuthique se présentant cliniquement, tout au moins au début, comme une gangrène buccale ou pharyngée, accompagnée ou même précédée d'un cortège de signes d'allure infectieuse, il nous faut rechercher jusqu'à quel point des processus infectieux peuvent jouer un rôle dans sa détermination.

1° INFECTIONS SEPTICÉMIQUES.

Dans toutes nos observations d'agranulocytose bismuthique, l'élévation de la température autour de 40°, sa courbe en plateau, l'état typhoïde, pouvaient suggérer au premier abord, l'idée d'une infection générale. Or, dans 4 cas, des hémocultures ont été pratiquées à plusieurs reprises sur des milieux aérobies et anaérobies, elles n'ont jamais donné de résultats positifs. Cette constatation a été faite également dans de nombreux autres cas de syndromes agranulocytaires d'origine toxique. Certains auteurs (Bocage et Filliol) ont admis le rôle probable de l'infection dans l'étiologie d'un cas d'agranulocytose au cours du traite-

ment arséno-bismuthique en s'appuyant sur la présence de bacillus perfringens dans des coupes de rate et de moelle osseuse, prélevées plusieurs heures après la mort. On peut supposer qu'il ne s'agissait là que d'une septicémie terminale.

D'autre part, certaines septicémies dues à des germes divers : bacilles du groupe typhique-paratyphiques, bacillus perfringens, bacille pyocyanique, staphylocoque, streptococcus viridans (maladie de Jacoud-Osler) s'accompagnent parfois de leucopénie ou de neutropénie, ce qui justifie leur nom de « septicémies aleucocytaires » (Letterer). Mais il faut préciser qu'il ne s'agit là que d'états leuco et neutropéniques, mais jamais d'agranulocytose véritable.

Ajoutons cependant que l'étude expérimentale des septicémies neutropéniques a été entreprise par différents auteurs dont Fried et Dameshek (1932). Ils ont injecté à des lapins des cultures de salmonella suipterifera avec les résultats suivants :

De faibles doses de culture virulente déterminent une leucopénie suivie d'une régénération médullaire importante et d'une poussée de monocytose.

De fortes doses produisent une leucopénie importante avec une agranulocytose presque complète de caractère aplastique : pas de régénération médullaire, pas de poussée monocytaire.

Si ces résultats militent en faveur de la théorie infectieuse de l'agranulocytose, il n'est pas moins vrai que chez l'homme, le rôle des infections septicémiques n'a jamais pu être prouvé.

2° LES INFECTIONS FOCALES.

Divers foyers ulcéro-nécrotiques, purulents ou pseudo-membraneux, localisés sur des muqueuses ou intéressant des viscères, ont été incriminés comme facteurs possibles d'agranulocytose (otites, amygdalites et abcès périamygdaliens, angine diphtérique, stomatites, suppuration hépatique ou biliaire). Certains auteurs ont même fait jouer un rôle à des infections focales occultes amygdalienne, dentaire, sinusienne, cholécystique, appendiculaire, etc...

Dans l'observation d'Aubertin et R. Lévy, le malade, quelque temps avant le début de l'agranulocytose, avait eu une angine diphtérique. On peut se demander si celle-ci n'a pas joué un rôle dans la détermination de l'angine gangréneuse qui lui a succédé, et, d'autre part, si la toxine diphtérique n'est pas elle-même capable d'inhiber dans une certaine mesure l'activité de la moelle osseuse.

Touraine et Bour, se basant sur les ressemblances cliniques et anatomiques entre l'angine agranulocytaire et l'angine gangréneuse, affection très rare, décrite par Trousseau, pensent qu'il ne s'agit que d'une seule et même maladie, hypothèse qui réduit évidemment à bien peu de chose le rôle du toxique dans la détermination de l'agranulocytose bismuthique.

3° LA SYPHILIS.

Le rôle de la syphilis a été très discuté. Il n'a jamais été prouvé qu'à elle seule, elle ait déterminé des agranulocytoses. Le malade de Sézary et Boucher, atteint

d'agranulocytose bismuthique, n'était nullement syphilitique. Mais si la syphilis à elle seule ne peut déterminer des agranulocytoses « elle est probablement susceptible, en modifiant pathologiquement le terrain, et notamment les tissus de la myélopoïèse, de créer une méiopragie médullaire sur laquelle s'exercera plus facilement l'action toxique des agents de chimiothérapie (arsénobenzènes, bismuth) » (Sabrazès).

b) Les prédispositions individuelles.

De plus en plus on tend à admettre dans la pathogénie des agranulocytoses le rôle d'un terrain spécial qui localise sur la moelle la toxicité de l'agent causal.

Si la toxicité du bismuth pour le sang paraît démontrée, si des processus infectieux semblent parfois la favoriser, il faut cependant tenir compte de certains facteurs individuels qui agissent soit en sensibilisant l'organisme à l'action du bismuth, soit en paralysant ses moyens de défense anti-toxique. Trois d'entre eux surtout nous paraissent dignes d'être retenus, ce sont :

1° LES ÉTATS DE CARENCE.

Expérimentalement, Gyorgyi, Goldblatt, Miller et Fulton ont observé, chez des rats soumis à un régime carencé en vitamine B6, l'apparition progressive d'un syndrome de panmyélophtisie hémorragique, curable au début, par l'administration de préparations riches en vitamine B6 (composé de Peters), plus tard irréversible.

D'autre part, en pathologie humaine, on connaît les syndromes de neutropénie et d'anémie aplastique consécutifs à l'emploi longtemps prolongé de régimes à base de farineux, sans légumes frais, et avec des rations insuffisantes de viande. Rappelons enfin que le purpura et les hémorragies font partie du syndrome clinique du scorbut.

La déficience en vitamine C et en vitamines du groupe B, particulièrement en facteur B6 peuvent donc entraîner un état de méiopragie médullaire, latente en temps normal, mais qui peut, sous l'influence d'une intoxication, aboutir à l'agranulocytose ou à l'aleucie hémorragique.

A l'appui de cette théorie viennent d'ailleurs s'inscrire les résultats positifs obtenus à la suite du traitement par l'acide ascorbique d'une part, par des vitamines du groupe B d'autre part, dans deux cas d'agranulocytose bismuthique ou arséno-bismuthique.

2° LE RÔLE DU TERRAIN.

Nous voulons envisager par là le rôle de l'état humoral. Il se pourrait, en effet, que chez des sujets sensibilisés, le bismuth provoque un choc colloïdoclasique auquel l'organisme réagit par des perturbations sanguines : leuco et neutropénie.

Cette diathèse serait ou bien congénitale, ou bien acquise et liée alors à certaines déficiences glandulaires hépatique, en particulier, ou à une perturbation dans l'équilibre endocrinien, telle que celle qui se produit au moment de la ménopause et à la période pré-

sénile. Cette hypothèse pathogénique qui a été soulevée à propos de divers cas d'agranulocytose ne semble pas jouer cependant dans les syndromes agranulocytaires au cours du traitement bismuthique. En effet, chez aucun de nos malades nous n'avons retrouvé de manifestations de la diathèse colloïdoclasique. Jamais aucun signe d'insuffisance hépatique ou de déficience endocrinienne, quelle qu'elle soit, n'a été relevé dans leurs antécédents.

3° LES ETATS DYSTROPHIQUES LATENTS DE LA MOELLE OSSEUSE.

C'est là, semble-t-il, un facteur important dans la pathogénie des agranulocytoses bismuthiques. Bien des auteurs suggèrent, en effet, que les arsénobenzols ou le bismuth ne peuvent devenir toxiques pour le sang que chez certains sujets prédisposés du fait d'une tare sanguine antérieure. Cette tare sanguine peut être familiale — d'où intérêt de la recherche des hémopathies chez les parents et les collatéraux. Dans une observation d'aleucie hémorragique bismuthique (Aubertin, Blancstein et Lehmann), il est noté que le père du malade était mort de leucémie myéloïde.

Dans d'autres cas, c'est dans les antécédents personnels du malade que l'on pourra découvrir les signes d'une insuffisance de l'un des systèmes hémopoïétiques :

— Soit une hémogénie caractérisée par la tendance aux saignements spontanés, aux ecchymoses, comme dans le cas d'agranulocytose arséno-bismuthique rapporté par Sézary et Lenègre.

— Soit une anémie chronique, discrète le plus souvent d'ailleurs, hémolytique, palustre, professionnelle, dont le caractère est bien souvent difficile à préciser.

— Soit surtout une tendance à la neutropénie avec ou sans leucopénie. Cette anomalie sanguine, parfois tout à fait latente, devra être soupçonnée chez les sujets dits lymphatiques, porteurs d'une hypertrophie des amygdales avec angines à répétition, de polyadénopathies banales ou tuberculeuses, d'appendicite chronique, à plus forte raison chez ceux dans le passé desquels on découvre l'existence d'une angine lymphomonocytaire.

Chez ces petits hémopatiques souvent méconnus dont une des fonctions de la moelle osseuse érythro ou myélopoïétique est plus ou moins déficiente, le bismuth comme les arsénobenzènes précipitant la déchéance du système médullaire déjà atteint, déclencherait l'apparition des grands accidents agranulocytaires anémiques ou hémorragiques.

Mais, dans certains cas, il existe des signes d'alarme. Le syndrome agranulocytaire s'installe progressivement et insidieusement. L'apparition de pâleur qui va croissant, de petits saignements répétés (épistaxis, gingivorragies) au cours du traitement antisiphilitique bismuthique ou mixte, commande l'arrêt des injections et le contrôle de l'état du sang. Cette pratique jointe à celle de la numération globulaire et de l'étude de la formule sanguine avant le début de tout traitement antisiphilitique, permettrait sans doute d'éviter l'apparition d'un certain nombre de syndromes agranulocytaires mortels.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(Inédite)

(Recueillie dans le Service du Professeur AUBERTIN)

Mme S..., âgée de 46 ans, entre à la « Pitié » le 25 juin 1938, pour des ulcérations nécrotiques de la muqueuse buccale, apparues depuis quelques jours et s'accompagnant d'un état fébrile et de signes généraux inquiétants.

Aucune maladie grave n'est retrouvée dans les antécédents.

Cependant, Mme S... était soumise depuis plusieurs mois à un traitement spécifique, institué à la suite de l'apparition de signes d'aortite et de la découverte d'une réaction de B. W. positive dans le sang.

Elle avait terminé le 10 juin 1938 une série complète d'injections intra-musculaires de bivatol.

Le 18 juin apparaît un phlegmon ligneux de la joue gauche s'accompagnant d'une élévation thermique à 39°7, d'asthénie et de pâleur intense.

A partir du 20 juin la malade reçoit tous les deux jours une injection intra-musculaire d'électrargol.

Un stomatologiste pratique quotidiennement une thérapeutique locale.

Elle prend chaque jour 6 comprimés de rubiazol.

Cependant, la température est élevée, l'état général grave, la pâleur s'accroît.

Le 22 et le 23 juin, la malade reçoit deux injections de 20 centimètres cubes de sérum anti-gangréneux.

Le 25 juin, la température est de 39°9. Le phlegmon de la joue s'élimine par la cavité buccale en lambeaux sphacéliques.

Un examen du sang pratiqué à la Salpêtrière montre une anémie importante :

G. R. : 1.644.000 ;

H. : 65 % ;

G. B. : .8100.

Pourcentage leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles 45 %

Polynucléaires éosinophiles 0 %

Mononucléaires grands 31 %

Mononucléaires moyens 17 %

Lymphocytes 7 %

La malade entre à l'hôpital le 25 juin.

A l'examen : La fétidité de l'haleine est extrême. La palpation de la joue gauche révèle une induration ligneuse de la moitié inférieure de la joue.

Il existe un certain degré de trismus. On arrive cependant à voir du côté gauche une ulcération sphacélique, grisâtre, du diamètre d'une pièce de 1 fr., située sur la gencive au niveau des deux grosses molaires inférieures gauches débordant sur le sillon gingivo-jugal et la face interne de la joue gauche.

Salivation abondante et fétide. Pas de liséré bismuthique au niveau des collets.

Il n'existe qu'une adénopathie insignifiante sous-angulo-maxillaire.

L'état général est inquiétant. La malade est dans le taphos.

La température à l'entrée est de 40°5.

La respiration est rapide et superficielle. L'ausculta-

tion des deux bases pulmonaires en arrière et en avant révèle l'existence de râles crépitants, d'œdème.

Le pouls bat à 128. A l'auscultation, petit souffle systolique mésocardiaque. T. A. : 11-7 au Vaquez.

Le foie et la rate sont de volume normal. Pas d'adénopathies appréciables.

Les réflexes tendineux sont diminués, mais présents. Le réflexe cutané plantaire est en flexion. La réflectivité pupillaire est normale. Les urines rares contiennent des traces d'albumine, pas de glucose.

Une transfusion sanguine de 300 cc. est immédiatement pratiquée.

La malade reçoit en outre :

Une injection intra-musculaire de 0 gr. 20 d'acide ascorbique (Laroscorbine), du solucamphre, de l'ouabaïne intra-veineuse, un goutte à goutte rectal de sérum glucosé.

Le 26 juin : Examen du sang :

G. R. : 1.380.000 ;

H. : 65 % ;

V. G. : 2,35 ;

G. B. : 9.000.

Anisocytose très légère.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	0
Polynucléaires éosinophiles	0
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	4,5 %
Moyens mononucléaires	5,5 %
Monocytes	87 %
Cellules monocytoïdes	2
Leucoblastes	1

Présence de très nombreuses cellules en histolyse.

T. de coagulation : 17' (méthode des tubes) ;

T. de saignement (Dukes) :

— oreille G. : 7' 1/2 ;

— oreille D. : 35'.

Le signe du lacet est très fortement positif. Il n'y a pas de rétraction du caillot, mais une sédimentation importante.

Le 27 juin : La température est de 39°. L'ulcération buccale se déterge sous l'influence de la thérapeutique locale (lavages, badigeonnages au novar). Mais les râles d'œdème pulmonaire persistent. La pâleur, l'état typhoïde ne font que s'accroître. Le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 55 par litre.

Une ponction sternale est pratiquée. L'étude des frotis colorés par la méthode May Grünwald-Giemsa permet d'établir le myélogramme suivant :

Erythroblastes basophiles.	2,50	} 5,25 % érythroblastes
Normoblastes	2,75	
Polynucléaires neutrophiles	3	} 18 % granulocytes
Polynucléaires basophiles	0	
Polynucléaires éosinophiles	0,50	
Métamyélocytes neutrophiles	0	
Métamyélocytes éosinophiles	0	
Myélocytes neutrophiles	0,25	
Myélocytes éosinophiles	2,75	
Promyélocytes	1,50	
Leucoblastes	10	
Lymphocytes et moyens mononucléaires	10,25	
Monocytes	63	
Plasmocytes	3,25	
Mégacaryocytes	0,25	

La ponction sternale confirme l'agranulocytose, révèle de plus, d'une part la pauvreté de la moelle osseuse en éléments érythroblastiques, d'autre part, l'abondance des monocytes et des formes monocytoïdes dont beaucoup d'ailleurs sont en histolyse.

La malade reçoit le même jour une deuxième transfusion de 300 gr. de sang.

L'on ajoute au traitement des injections intra-musculaires d'hépatrol à la dose de 3 ampoules de 2 cc. par jour.

Le 29 juin : Examen du sang :

G. R. : 1.830.000 ;

H. : 65 % ;

V. G. : 1,77 ;

G. B. : 15.750.

Anisocytose légère.

Plaquettes : 17.363 par millimètre cube.

Hématies granulo-filamenteuses : 0,8 pour 1.000 hématies.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	0
Polynucléaires basophiles	0
Polynucléaires éosinophiles	0
Lymphocytes	2,5 %
Moyens mononucléaires	6,5 %
Monocytes	54,5 %
Cellules monocytoïdes	35 %
Leucoblastes	1,5 %

Présence de nombreuses cellules en histolyse.

L'anémie est donc toujours aussi importante malgré les transfusions, le nombre des plaquettes est très diminué. La leucocytose a légèrement augmenté mais l'agranulocytose reste totale. Le fait nouveau, c'est l'apparition sur les frottis de sang, à côté de monocytes typiques qui

restent très nombreux, de ces cellules « monocytoïdes » (Sabrazès et Saric), cellules arrondies ou polygonales de dimensions un peu inférieures à celles des monocytes habituels, à noyau arrondi, volumineux, parfois franchement excentrique. La chromatine nucléaire dessine à l'intérieur du noyau un réticulum grossier. On ne distingue pas de nucléoles. Le protoplasme est fortement basophile bleu outremer, contenant parfois des granulations azurophiles rouge laque.

Certaines de ces cellules offrent une grande ressemblance avec les cellules de Türk.

Une seconde ponction sternale pratiquée le 29 juin ramène une moelle osseuse qui, sur frottis, apparaît très riche en cellules de type monocytoïde. Les monocytes vrais sont relativement peu nombreux, on ne rencontre sur les frottis aucun granulocyte, quelques très rares érythroblastes.

La température est de 39°2. Le pouls bat à 124. La tension artérielle est de 11-6.

Il existe une polypnée à 40 respirations par minute.

L'ulcération buccale reprend une tendance extensive.

On remarque le subictère conjonctival, l'apparition d'un halo hémorragique autour des points de piqure.

Le T. de saignement à l'oreille gauche est de 11'.

Le 30 juin : Polypnée à 44 respirations par minute, râles d'œdème pulmonaire perceptibles en avant des deux côtés.

Pouls à 128.

T. A. : 10-5.

Le tупhos est de plus en plus prononcé.

L'hémoculture faite le 27 juin est négative.

Examen de sang :

G. R. : 1.760.000 ;

H. : 60 % ;

V. G. : 1,69 ;

G. B. : 11.550.

Anisocytose assez importante. Légère polychromatophilie.

Formule leucocytaire :

Poynucléaires neutrophiles	4,5 %
Polynucléaires basophiles	0
Polynucléaires éosinophiles	0
Lymphocytes	7,5 %
Moyens mononucléaires	12 %
Monocytes	41 %
Cellules monocytoïdes	32 %
Leucoblastes	3 %

Très nombreuses formes en histolyse.

Une troisième ponction sternale ramène comme la précédente une moelle où pullulent les éléments monocytoïdes avec disparition complète des granulocytes et extrême rareté des érythroblastes.

Une injection intra-musculaire de pent-nucléotides est faite le 30 juin.

La malade succombe le 1^{er} juillet après 13 jours de maladie.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En conclusion : Il s'est agi d'une agranulocytose totale, s'accompagnant d'anémie à type aplastique de thrombopénie avec troubles de la coagulation et d'une leucocytose relative portant uniquement sur les éléments mononucléés, monocytes et cellules monocytoïdes.

L'étiologie bismuthique semble évidente.

OBSERVATION N° 2

(AUBERTIN, BLANCSTEIN et LEHMANN,
Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris, 24 mai 1929.)

Homme de 42 ans, bien constitué.

Aucun antécédent hémopathique personnel.

Père mort de leucémie myéloïde.

Il contracte la syphilis en 1910 et a subi divers traitements.

Le dernier traitement arsenical remonte à octobre 1924.

Depuis ce moment il a reçu :

En juillet 1926, 9 injections intra-musculaires d'un sel de bismuth.

En octobre-novembre 1927, 12 injections de bismuth en suspension huileuse.

En octobre-novembre 1928, 12 injections intra-musculaires de bismuth liposoluble.

Il faut noter cependant qu'à deux reprises, en avril 1927 et en avril 1928, il a manipulé à mains nues des sels d'arsenic entrant dans la préparation d'une bouillie pour la vigne.

Sa maladie actuelle a débuté brutalement le 9 février 1929, par une fièvre à 39°, de la courbature, de la dysphagie, des signes de stomatite (gencives rouges, gonflées et douloureuses).

Son état s'aggrave de jour en jour. Il présente une salivation fétide, des gingivorragies, des ulcérations nécrotiques sur les amygdales, avec exsudat fétide, peu de ganglions sous-maxillaires.

A l'examen : La rate n'est pas hypertrophiée, le foie est un peu sensible. Il n'y a pas d'ictère.

On remarque quelques taches purpuriques sur les téguments. Le signe du lacet est légèrement positif.

Les urines contiennent des traces d'albumine.

La température se maintient entre 39° et 40°.

Le diagnostic est celui d'agranulocytose. L'examen du sang vient le confirmer :

G. R. : 3.000.000 ;

H. : 70 % ;

V. G. : 1,1 ;

G. B. : 5.200.

Rares hématies nucléées, légère anisocytose, pas de poïkilocytose, ni de polychromatophilie, pas d'hématies granuleuses.

Absence de plaquettes à l'examen sur lame.

Pourcentage leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	5 %
Polynucléaires éosinophiles	0
Polynucléaires basophiles	0
Mononucléaires	77 %
Lymphocytes	7 %
Grands mononucléaires	3 %
Myélocytes neutrophiles	8 %
Cellules indifférenciées	0

Le temps de saignement est de 8', le temps de coagulation (en tube) de 14'.

Sédimentation globulaire rapide, coagulation plasmatique, rétraction du caillot normale.

Malgré le traitement le 19 février, surviennent des crises dyspnéiques, accompagnées d'hémoptysies.

Deux heures plus tard, le malade tombe dans le coma avec stertor, contractures, Babinski bilatéral.

Mort sans qu'il se produise d'autres hémorragies.

Conclusions : Agranulocytose avec anémie. Thrombopénie et signes hémorragiques.

L'étiologie bismuthique semble évidente.

Il faut cependant faire une réserve, le malade ayant manipulé une pâte arsenicale dans les mois qui ont précédé la maladie.

OBSERVATION N° 3

(MOUQUIN et FLEURY,

Soc. Médicale des Hôpitaux, 31 mai 1929.)

C... (Pierre), domestique, âgé de 28 ans, entre dans le service du Docteur Aubertin, le 19 juin 1927, dans un état alarmant, très pâle et très abattu. Il raconte avec beaucoup de difficulté qu'il est défaillant depuis le matin : il souffre dans le dos et n'a rien pu ingérer, sauf un peu de lait qu'il a aussitôt vomi. La veille, cependant, il avait encore accompli son travail, bien que, depuis une quinzaine de jours, il se sentit fatigué.

Ce n'est que plus tard, sur nos insistances répétées, qu'il précisera avoir contracté la syphilis il y a quinze mois. Il a reçu à cette époque une série d'injections de 914, terminée depuis un an. Puis, il y a quinze jours, ayant observé la réapparition de ganglions inguinaux, il est allé consulter un médecin qui commence tout de suite une cure bismuthique : il en a reçu quatre injections. Il n'y a donc pas eu de traitement arsenical depuis un an.

Examiné à son entrée, le malade frappe par l'extrême gravité de son état : ce jeune homme robuste est étendu pâle et sans forces, la voix entrecoupée, la respiration superficielle. Sa température est de 40°3, le pouls incomptable et filant. Il se plaint de rachialgie. Il n'existe pas de signes de localisation : l'abdomen est souple, le foie et la rate sont normaux. La raie cutanée vasomotrice est blanche. La langue est sèche et légèrement rouge.

Ce tableau dramatique évoque celui de l'insuffisance

surrénale aiguë ; et, à l'huile camphrée, on joint l'adrénaline, puis l'extrait persurrénal.

Le deuxième jour, l'état reste aussi grave : la température est toujours à 40°2. Le malade présente des nausées et des vomissements qui rendent l'alimentation impossible; une céphalée intense accompagne la rachialgie qui paraît localisée surtout à la partie dorsale. La gorge est toujours un peu rouge. Les urines (700 cc.) sont limpides, sans albumine ni sucre.

Une légère ébauche de Kernig fait pratiquer une ponction lombaire qui ramène un liquide coulant en jet, mais normal. L'hémoculture en bouillon reste stérile.

Le troisième jour, la température tombe brusquement à 37°4, mais l'état du malade reste aussi inquiétant : même asthénie, même raie blanche. Tension artérielle : 13-8 (Pachon). Aux nausées s'ajoutent des douleurs à la déglutition. L'examen de la gorge montre sur les amygdales des points blancs brillants, arrondis ou irréguliers, qui sont interprétés comme étant une angine herpétique. Sur les lèvres aussi existent quelques petites vésicules. Les frottis et l'ensemencement ne décèlent que des germes banaux.

Les ganglions cervicaux sont un peu tuméfiés. Dans la région inguinale, on trouve de chaque côté un ganglion gros comme une petite noix, ferme, non douloureux, d'aspect syphiloïde.

L'examen hématologique donne les chiffres suivants :

Globules rouges : 4.060.000 ;

Globules blancs : 4.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	6 %
Polynucléaires éosinophiles	0
Polynucléaires basophiles	0
Grands mononucléaires	27 %
Mononucléaires ordinaires	65 %
Lymphocytes	2 %

Pas de poïkilocytose, pas d'anisocytose, pas de polychromatophilie.

Pas de formes anormales.

Plaquettes rares sur les lames.

Il n'existe aucun symptôme de diathèse hémorragique.

Le quatrième jour, la température oscille entre 37° et 38°4. L'état général est meilleur. La pâleur diminue.

Tension artérielle : 15-7 (Pachon).

L'atténuation de la dysphagie permet l'alimentation.

Il existe un herpès labial très net. Sur le pharynx et les amygdales moins rouges, existe par endroits un exsudat grisâtre.

Le cinquième jour, la température tombe définitivement à 37°. Les amygdales se nettoient.

Examen hématologique :

Hématies : 4.560.000 ;

Leucocytes : 10.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	57,3 %
Polynucléaires éosinophiles	4,4 %
Polynucléaires basophiles	0
Grands mononucléaires	16,5 %
Mononucléaires ordinaires	8,8 %
Lymphocytes	10 %
Myélocytes	3 %

Les jours suivants l'aspect devient meilleur : quelques placards de muguet apparaissent sur les amygdales et le pharynx mais disparaissent rapidement.

L'appétit et les forces reviennent.

Au dixième jour, la tension artérielle est remontée à 16-7, la diurèse monte à 2 litres.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	68 %
Polynucléaires éosinophiles	10 %

Polynucléaires basophiles	0 %
Grands mononucléaires	4 %
Mononucléaires ordinaires	12 %
Lymphocytes	6 %

Au seizième jour, le malade guéri quitte l'hôpital.

Les ganglions inguinaux ont sensiblement diminué de volume.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	58 %
Polynucléaires éosinophiles	1,5 %
Polynucléaires basophiles	0,5 %
Grands mononucléaires	7,5 %
Mononucléaires ordinaires	30,5 %
Lymphocytes	11,5 %

OBSERVATION N° 4

(VON DOMARUS, *Klin. Woch.*, 23 avril 1929, p. 779.)

Il s'agit d'une femme de 32 ans, ayant contracté la syphilis en 1926. Elle reçut à ce moment 10 injections de salvarsan.

En 1927, elle présenta à deux reprises une éruption étendue sur tout le corps, sans fièvre ni douleurs, érythème qui fut étiqueté gale et traité par une préparation soufrée.

Le 25 février 1927, la réaction de Bordet-Wassermann était négative, le traitement antisiphilitique est repris.

La malade reçoit deux fois par semaine une injection intra-musculaire d'un sel de bismuth (Mesurol).

La sixième injection a lieu le 16 juillet 1928. Le soir même la malade est prise d'un frisson. La température atteint 40°. Elle persiste les jours suivants en même temps que l'état général s'aggrave.

Le 19 juillet, la déglutition devient difficile, seule l'alimentation liquide est possible.

On pense alors à une leucémie et la malade entre à l'hôpital. A l'examen :

On remarque sur tout le corps sauf sur le visage, la présence de taches lenticulaires pigmentaires reliquat d'un exanthème antérieur.

Sur la face antérieure de l'avant-bras gauche, infiltration de la grosseur d'une noix. La peau est rouge et porte une petite pustule. Au cou on remarque plusieurs petits furoncles.

Pas de pétéchies, pas d'hémorragies nasales.

La joue gauche est fortement tuméfiée. A l'angle du maxillaire inférieur gauche, deux ganglions du volume d'un haricot, sensibles à la pression. Pas d'autres adénopathies. Teinte subictérique des conjonctives.

La langue est recouverte d'un épais dépôt noirâtre.

Sur la voûte palatine deux petites ulcérations nécrotiques de la dimension d'un pfennig.

La première au niveau de la première et de la deuxième prémolaire.

La seconde s'étend en hauteur vers la dernière molaire.

La région avoisinante n'est le siège d'aucune réaction. Pas de gonflement ni de rougeur.

La voûte palatine montre à gauche une infiltration semblable à celle que produirait un abcès péri tonsillaire.

Cette infiltration s'étend à droite un peu au delà de la ligne médiane elle gagne la région postérieure du cavum et atteint le pli salpingo-pharyngien.

Le pharynx est net, sans ulcération.

Par ailleurs, le cœur et les poumons sont normaux, la rate est perceptible sur 8 centimètres.

A l'examen du sang :

G. R. : 4.900.000.

G. B. : 620.

H. : 75 %.

Plaquettes : 168.000.

Sur frottis coloré, on aperçoit çà et là une cellule lymphoïde.

Pas de polynucléaires, pas d'éosinophiles.

T. de coagulation : 5'. T. de saignement : 2'.

Bilirubine sanguine : 150 milligr. %.

Sédimentation globulaire (Westergreen) :

— après 1 heure 65' : valeur moyenne : 58,

— après 24 heures : valeur moyenne : 118.

B. W. : négatif dans le sang.

Le 24 juillet la température est en plateau entre 39° et 40°.

L'état général reste très grave. Localement les nécroses ne sont pas modifiées. Le dépôt gris noirâtre sur la langue persiste. Les ganglions sous-angulo-maxillaires restent petits mais très sensibles.

Le foie est normal, non douloureux.

La rate est perceptible sur 10 cm.

L'hémoculture est négative.

Le 25 juillet : examen du sang.

Pas d'anémie. G.B. : 850 par millimètre cube.

Le 26 juillet : légère amélioration. La moitié gauche du visage est moins tuméfiée, les ganglions ont diminué et sont moins sensibles, la langue se nettoie.

Les ulcérations buccales n'ont point changé d'aspect. En arrière cependant, les dépôts semblent près de se détacher.

Formule sanguine :

Myéloblastes.	48 %
Polynucléaires neutrophiles.	10 %
Lymphocytes.	26 %
Monocytes.	4 %

Le 27 juillet, 10 jours après le début de la maladie, la température est voisine de la normale.

Sang :

G. R. : 4.700.000.

G. B. : 750.

Eosinophiles : 27.

Plaquettes : 200.000.

La moitié gauche de la bouche se nettoie.

Le 30 juillet le nombre de leucocytes est de 3.400 avec 58 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 34,5 % de lymphocytes, 5,5 % de monocytes. Pas de formes anormales.

Le 4 août le chiffre des leucocytes monte à 6.500, celui des plaquettes à 760.000.

L'amélioration clinique et hématologique est rapide.

Le 16 août la malade quitte l'hôpital avec une formule sanguine normale. Elle est revenue le 15 septembre en bon état.

OBSERVATION N° 5

(SÉZARY et BOUCHER. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1931.)

Le malade, âgé de quarante-deux ans, consulte le 14 avril 1931 pour une stomatite ulcéreuse caractérisée par les symptômes suivants : état fortement saburral de la langue et fétidité de l'haleine : ulcération sanieuse de la gencive inférieure siégeant au-dessous des deux incisives médianes et haute de 5 à 6 millimètres : nombreuses taches noirâtres, non ulcérées de la muqueuse des joues, les unes petites, les autres arrondies et mesurant de 4 à 6 millimètres de diamètre : légère adénopathie sous-maxillaire bilatérale. La température oscille entre 37°8 et 38°2. Le malade est amaigri, pâle et fatigué, ce qui est d'ailleurs son état habituel depuis plusieurs années et ce qui est de règle au cours des stomatites ulcé-

reuses aiguës. Le pouls bat à 90 la tension artérielle est de 14 1/2-7 à l'appareil de Vaquez. Respiration rude à l'auscultation du sommet pulmonaire gauche. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

En présence de cette stomatite, nous pensons aussitôt que nous sommes en présence d'un syphilitique traité par le bismuth et atteint de la complication buccale bien connue de ce traitement. L'inflammation diffuse de la muqueuse, l'ulcération gingivale, les taches noirâtres des joues imposent en effet ce diagnostic de stomatite bismuthique. Il ne saurait s'agir pas plus d'une pigmentation ethnique que d'une maladie d'Addison.

Mais le malade n'est pas syphilitique et il n'a jamais reçu d'injections de bismuth. Il fallait donc chercher comment il avait pu être intoxiqué par ce métal.

Nous apprenons que depuis de nombreuses années il souffre d'une entérocolique rebelle, pour laquelle il a fait plusieurs cures thermales à Plombières et à Châtel-Guyon. En 1928, il a été opéré d'appendicite et au cours de l'intervention on aurait trouvé une mésentérite rétractile avec granulations, qui aurait fait craindre la tuberculose. De plus il souffre depuis longtemps d'hémorroïdes. Celles-ci n'ont pas guéri malgré un traitement chirurgical et diathermique. Elles saignent très fréquemment, quoique très légèrement. Le malade les traite depuis trois ans par des suppositoires qu'il applique quinze ou vingt jours par mois et dont il s'est encore servi la veille de notre examen. Or ces suppositoires contiennent 3 centigrammes d'iodo-résorcinate-sulfite de bismuth, soit 1 centigr. 5 de bismuth-métal.

Depuis trois ans cet homme introduisait dans son rectum 22 à 30 centigr. de bismuth-métal par mois, dose équivalente à celle contenue dans 6 à 8 ampoules d'une des solutions aqueuses ou huileuses d'un sel de bismuth

que nous utilisons dans le traitement de la syphilis. Les 200 suppositoires qu'il employait par an représentait une dose de bismuth équivalente à celle introduite par plus de 7 séries 1/2 d'injections. Or une seule série, rappelons-le, peut déjà provoquer une stomatite.

Il n'est pas sûr cependant que le malade ait absorbé une telle dose. Car une objection importante se dresse aussitôt : c'est que le bismuth n'est généralement pas absorbé par la muqueuse digestive. On connaît les doses énormes qu'en prennent les malades atteints d'hyperchlorhydrie, d'ulcère de l'estomac, de colites ulcéreuses. D'autre part, de tels suppositoires ont été employés par centaines de mille sans jamais avoir produit aucun accident semblable.

Cependant, comme notre malade n'a absorbé de bismuth par aucune autre voie et comme le diagnostic de stomatite bismuthique est indiscutable, force nous est d'admettre que, contrairement à la règle, le médicament a passé chez lui à travers la muqueuse rectale et a provoqué l'intoxication.

Les causes qu'on peut incriminer pour expliquer ce fait anormal sont : la congestion habituelle des hémorroïdes qui saignent presque constamment (sans qu'on ait jamais pu y voir d'ulcérations) : la continuité du traitement pendant trois années consécutives : le fait que l'iode-résorcinate-sulfite pourrait, comme certains autres sels de bismuth être absorbé en partie par l'intestin nous avons constaté en effet qu'il était au moins partiellement soluble dans l'eau.

Quoi qu'il en soit, la stomatite guérit en quelques jours sous l'influence de lavages de bouches à l'eau bicarbonatée, d'attouchements de l'ulcération gingivale avec une solution de 914 et avec de l'eau oxygénée sans aucun traitement général. Seules persistent les taches noirâtres

de la muqueuse. Naturellement nous avons fait aussitôt supprimer les suppositoires.

Mais la suite des événements devait être tragique. Malgré la guérison de sa stomatite le malade continue à perdre ses forces.

Le 27 avril la température qui s'était stabilisée entre 37°2 et 37°5 s'élève brusquement à 39° et il survient une épistaxis qui devait durer une semaine.

Le 2 mai inquiétés par la pâleur des téguments et suspectant une agranulocytose à cause de la stomatite bis-muthique antérieure nous demandons un examen du sang. Il donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.615.000
Hémoglobine	50 %
Valeur globulaire	0,96
Globules blancs	1.860

Avec un pourcentage de :

Polynucléaires neutrophiles.....	10,2 %
Eosinophiles.	0,6 —
Lymphocytes et petits mononu- cléaires.	58,2 —
Moyens mononucléaires	11,2 —
Grands mononucléaires.....	4 —
Cellules indifférenciées	15,8 —

Pas d'hématies, pas de polychromatophilie. Anisocytose et poïkilocytose sensibles. Pas de mastocytes.

Le diagnostic d'agranulocytose grave avec anémie aplastique d'intensité moyenne était ainsi établi. Nous étions en présence de la forme individualisée par Aubertin et Robert Lévy distincte de la forme pure de Schultz par l'existence d'anémie et d'hémorragies.

Dès que ce résultat nous fut connu, le pronostic nous parut très sombre, étant donné le pourcentage faible des leucocytes granuleux. Nous instituons cependant le trai-

tement par les transfusions sanguines, auquel nous adjoignons l'extrait de foie de veau, le chlorure de calcium et l'hémostyl.

Le 5 mai, une première transfusion de 150 cc. est pratiquée sans incident. Elle fait cesser l'épistaxis qui durait depuis le 27 avril.

Le 7 mai, la fièvre, loin de céder, remonte. La température oscille entre 39° et 40°. L'état général s'aggrave. Une deuxième transfusion de 200 cc. est faite.

Aucune amélioration ne se produit. Le 12 mai, nous prescrivons l'adrénaline. Le 13 mai une troisième transfusion de 200 cc. est faite, mais un bloc de pneumonie se produit au sommet droit et le malade succombe le 14 mai.

OBSERVATION N° 6

(AUBERTIN et R. LÉVY, in thèse *Cantegrit*, résumée).

Un Italien de 24 ans entre dans le service le 28 août 1932 sur le conseil de son médecin, pour des ulcérations buccales et linguales, apparues depuis quelques jours, s'accompagnant de fièvre à 39°-40°, d'altération de l'état général.

Antécédents : grippe en 1918.

Syphilis en septembre 1931 traitée dès son début par une série d'injections mixtes (Novar-Muthanol) puis après un repos de deux mois deuxième série mixte (Novar-Bivatol).

Après cette deuxième série, repos de deux mois pendant lesquels le malade contracte une diphtérie qui dure 25 jours. Il reçoit alors 700 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Au bout de ces deux mois la réaction de B. W. est négative dans le sang. On commence une série de 8 injections intra-musculaires de Muthanol.

A partir de la cinquième injection apparaissent une asthénie progressive, de la dyspnée d'effort, des douleurs thoraciques aiguës avec palpitations.

Le 20 août 1932 apparaissent les ulcérations buccales et le malade entre à l'hôpital.

A l'examen : la température est de 39°4 le pouls bat à 140 régulier, mal frappé. Les téguments sont d'une pâleur intense.

L'haleine est fétide. On note de nombreuses ulcérations sur la face interne des joues allant de la dimension d'une lentille à celle d'une pièce de 0 fr. 50. Sur les bords de la langue existent des ulcérations identiques, à fond sanieux recouvert d'un enduit grisâtre extrêmement fétide, à bords régulièrement arrondis.

Le cœur est rapide. Petit souffle systolique apexien.

T. A. : 13-7,5 (Vaquez).

Quelques râles humides aux deux bases pulmonaires.

Le foie est normal, la rate non perceptible.

L'appareil digestif, le système nerveux, semblent intacts.

Il n'y a ni purpura, ni hémorragies.

Le temps de saignement est de 2' 1/2, le temps de coagulation de 8'.

Examen du sang. — G. R. : 1.536.000.

H. : 40 %.

G. B. : 3.600.

Pourcentage :

Polynucléaires neutrophiles	4 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes.	8 %
Moyens mononucléaires	51 %
Mononucléaires à grains azur.	27 %
Monocytes.	13 %
Une petite cellule de Türk.	

Le 27 août :

G. R.	1.440.000
G. B.	3.600

On pratique une séance de radiothérapie sur les épiphyses tibiales. Dose = 100 R.

Le 29 août :

G. R.	1.756.000
G. B.	3.000

L'hémoculture est négative.

La température monte à 41°. Le pouls bat à 104.

Le malade est traité par des injections d'hépatrol, de solucamphre, de sérum glucosé adrénaliné et des lavages de bouche.

Le 31 août on pratique une transfusion de 250 cc.

La température commence à baisser, le pouls s'améliore, l'état général est meilleur.

Des examens de sang répétés montrent l'amélioration hématologique.

Le 3 septembre (après radiothérapie sternale : dose 100 R) :

G. R.	1.880.000
H.	50 %
V. G.	1,19
G. B.	8.250
Plaquettes.	650.000

Le 9 septembre :

G. R.	1.970.000
H.	55 %
V. G.	1,46
G. B.	8.700

On ajoute au traitement 200 gr. de foie de veau par jour.

Le 14 septembre :

G. R.	2.200.000
H.	65 %
V. G.	1,33
G. B.	11.700

Le 21 septembre :

G. R.	2.790.000
H.	75 %
V. G.	1,36
G. B.	7.200

Grosse amélioration, la bouche est parfaitement propre, les ganglions ont disparu. Le malade a engraisé de 7 kgs en 10 jours. La guérison se poursuit régulièrement.

Le 14 octobre : le malade quitte l'hôpital en bon état avec :

G. R.	3.760.000
H.	95 %
V. G.	0,91
G. B.	2.700

Il est revu le 17 novembre. Il a alors 4.000.000 de G.R., 5.700 de globules blancs. Le pourcentage de polynucléaires neutrophiles est passé de 4 % à 33,5 %, celui des polynucléaires éosinophiles de 0 % à 3,5 %.

Le sang ne contient aucun élément anormal.

Conclusion : agranulocytose avec anémie sévère ayant évolué favorablement. L'origine bismuthique semble évidente.

OBSERVATION N° 7

(ROSENTHAL et ABEL. *Journal of Clin. and Pathology*, mai 1936, p. 205.)

A. M. K..., femme, 23 ans, entre au Willard Parker Hospital, le 27 juin 1934, pour dysphagie s'accompagnant de fièvre, de frissons, de vomissements.

La maladie a débuté brusquement deux jours auparavant.

La malade, syphilitique à sérologie positive, venait de recevoir une série d'injections intra-musculaires de bismuth.

A l'examen la température est de 105° F.

On constate l'existence de fausses membranes sur le voile du palais, les amygdales, la paroi postérieure du pharynx.

L'examen du sang pratiqué le 29 juin montre une agranulocytose : G. B. : 1.550 avec 13 % de polynucléaires neutrophiles.

A dater de ce jour la malade reçoit des injections intra-musculaires d'extrait de foie et deux transfusions sont pratiquées.

Le 30 juin : G. B. : 3.400.

Polynucléaires non segmentés....	4 %
Polynucléaires segmentés	1 —
Myélocytes.	3 —
Lymphocytes.	22 —
Monocytes.	70 —

Nombreuses cellules en histolyse.

La température garde une allure septique, une pneumonie droite se déclare. La malade meurt le 3 juillet après 7 jours de maladie.

Un examen du sang fait le jour de la mort montre la guérison de l'agranulocytose.

G. B. 12.000 avec 85 % de polynucléaires neutrophiles.

Autopsie. — Lésions de broncho-pneumonie bilatérale.

Pétéchies sur la plèvre et la muqueuse gastrique.

Lésions d'hépatite toxique.

La moelle osseuse offre un aspect hyperplasique. Sur les frottis, prédominance de myélocytes neutrophiles et éosinophiles et de myéloblastes, quelques polynucléaires neutrophiles, quelques hématies nucléées,

OBSERVATION N° 8

(DOWDS, *British Medical Journal*, 25 sept. 1937, p. 620.)

Un homme adulte exerçant la profession de mineur, entre à l'hôpital pour un chancre syphilitique. Réaction de Kahn : + + + +.

Par ailleurs, il semble en parfaite santé. Les gencives sont en bon état. L'examen des urines ne décèle aucune anomalie.

Le 16 janvier 1936 il reçoit une injection intra-musculaire dans la fesse de bismostab (suspension de bismuth métal).

Le flacon avait été correctement agité avant de remplir la seringue et l'injection s'était passée sans incident.

Une série de 8 injections hebdomadaires est ainsi pratiquée. Aucun autre traitement n'est entrepris. Le jour de la dernière injection (7 février) l'urine était normale, les gencives ne présentaient ni pigmentation bismuthique, ni ulcérations.

Le 12 février la température jusque là normale s'élève brusquement à 105° F. et se maintiendra entre 100° et 105° F. jusqu'à la mort.

Le malade est pris d'une toux sèche et se plaint de la gorge.

A l'examen : hypertrophie des amygdales, rougeur diffuse du pharynx.

L'examen du sang montre une lymphocytose relative.

Le 14 février apparaissent de petites ulcérations superficielles sur le versant externe des gencives du côté droit. Deux jours plus tard ces ulcérations sont plus étendues, de couleur blanc jaunâtre. La muqueuse avoisinante est normale, sans hyperémie ni pigmentation.

L'examen du sang montre l'absence complète de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

G. R.	4.290.000
H.	80 %
V. G.	0,96
G. B.	3.800
Lymphocytes.	83 %
Monocytes.	17 %

Les urines contiennent des traces d'albumine. Le 17 février la stomatite continue à s'étendre. L'état général est mauvais.

Du subictère conjonctival apparaît.

Sang :

G. R.	3.600.000
(avec légère anisocytose).	
H.	70 %
V. G.	0,97
G. B.	2.200
Granulocytes.	0
Lymphocytes.	79 %
Monocytes.	21 %

Le 18 février, on note l'apparition de quelques granulocytes (formes jeunes, surtout éosinophiles).

G. R.	3.560.000
H.	70 %
V. G.	1,10
G. B.	2.300
Neutrophiles.	1 %
Eosinophiles.	1 %
Lymphocytes.	80 %
Monocytes.	18 %

Mort le 20 février, huit jours après le début de la maladie.

A l'autopsie, pâleur marquée de la moelle osseuse et des épiphyses tibiale et fémorale.

Le foie et la rate sont augmentés de volume, mais à la

coupe l'aspect est normal (le malade était atteint de paludisme chronique), coloration jaunâtre de tous les viscères.

Il est à noter qu'aucun traitement n'a pu être institué. La thérapeutique a été uniquement locale (lavages de bouche au chlorate de potasse, badigeonnage des ulcérations à l'eau oxygénée).

Conclusion : agranulocytose aiguë mortelle (forme pure type Werner-Schultz) au cours d'un traitement bismuthique chez un sujet en bonne santé apparente.

OBSERVATION N° 9

(MASSIAS et PHAN-HUY-QUAT, *Le Sang*, 1938, p. 363.

Résumée.)

Un Annamite âgé de 19 ans, entre à l'hôpital le 23 juin 1937, pour de la dysphagie, s'accompagnant de vomissements et de fièvre.

La maladie a débuté quatre jours auparavant.

A l'examen : facies terreux, adynamie, syncopes fréquentes.

La température est de 39°6. Le pouls bat à 104.

Les amygdales sont tuméfiées, rouge vif, une ulcération nécrotique d'odeur fétide creuse tout le pilier antérieur droit.

Pas d'adénopathies. La rate est normale. Il n'existe ni purpura, ni hémorragies muqueuses.

Une angine agranulocytaire est soupçonnée.

L'examen immédiat d'un frottis de sang montre l'absence totale de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Lymphocytes.	49 %
Monocytes.	37 %
Monocytes à noyau lobé.	14 %

Les hématies granuleuses sont en nombre normal. On ne remarque aucune cellule anormale.

Un prélèvement bactériologique au niveau de l'ulcération pharyngée, montre une purée de microbes divers. Abondance de germes Gram +, quelques bacilles fusiformes, pas de spirilles, pas de bacilles diphtériques, aucun leucocyte polynucléé.

Examen d'urines : présence d'albumine, pas de pigments biliaires.

Hémoculture sur bouillon Martin aérobie négative.

Le 23 juin on institue un traitement par des injections intra-musculaires de vitamine A (1.000 unités) auxquelles on associe des injections intra-veineuses d'acide ascorbique (0 gr. 20 par injection) et l'injection d'une préparation de vitamine B1 (dose quotidienne, 36 unités de vitamine B1).

Le soir du 23 juin on pratique une transfusion de 250 cc. de sang. Ce traitement par les vitamines A, B1 et C est poursuivi jusqu'au 5 juillet.

Dès le deuxième jour du traitement, la température commence à baisser, devient rapidement normale.

Le 24 juin, deuxième jour du traitement, des éléments polynucléés neutrophiles et éosinophiles, au taux de 3 %, apparaissent dans le sang; au troisième jour le taux des neutrophiles monte à 31 %, en 6 jours à 74 % et le dixième jour à 90 %.

Les éosinophiles atteignent le taux de 3 à 4 % pour disparaître le dixième jour. La formule d'Arneth déviée à gauche le troisième jour tend de plus en plus vers la droite en même temps que l'amélioration se poursuit.

Parallèlement, malgré l'apparition d'une petite eschare sacrée l'état général s'améliore rapidement. Les lésions pharyngées guérissent en cinq jours sous l'influence du traitement local.

Le malade quitte le service le 5 juillet.

Le syndrome agranulocytaire semble devoir être dû à un traitement bismuthique. En effet, du 28 mai au 18 juin 1937, ce malade avait été traité pour une syphilis datant de trois mois, chancre et sérologie positive. Il avait reçu 6 injections de bivatol, la dernière ayant été faite le 18 juin. Aucun traitement arsenical ni mercuriel.

Conclusion : agranulocytose bismuthique à forme pure heureusement influencée par un traitement vitaminé intensif.

CONCLUSIONS

I. — Les sels de bismuth employés dans le traitement de la syphilis peuvent donner des accidents sanguins. Parmi ceux-ci, les plus remarquables nous ont paru être, en dépit de leur grande rareté, les syndromes agranulocytaires.

II. — Les données de l'examen de sang et de la ponction sternale permettent de distinguer parmi ces syndromes, à côté d'agranulocytoses pures ou s'accompagnant d'une anémie modérée, des aleucies hémorragiques, résultant d'une aplasie médullaire totale et irréversible, comportant un pronostic fatal.

III. — Nous avons eu l'occasion d'observer dans un cas d'aleucie hémorragique bismuthique, l'existence d'une poussée monocyttaire importante. Ce fait, qui nous a paru devoir s'expliquer par l'existence d'une hyperplasie de défense du système réticulo-endothélial remet cependant en question le problème délicat des rapports entre les agranulocytoses et les leucémies aiguës leucopéniques.

IV. — Le pronostic des agranulocytoses bismuthiques reste grave en dépit de quelques succès indiscu-

tables, obtenus soit par l'application de rayons X sur les épiphyses, soit par les injections de nucléotides pentosiques, soit enfin par la vitamino-thérapie B et C.

V. — Dans les discussions pathogéniques que soulèvent ces accidents, deux notions semblent acquises : d'une part l'hémotoxicité des sels de bismuth, d'autre part le rôle du terrain, qu'il s'agisse d'un état de carence ou d'une tare sanguine congénitale ou acquise. De là découle la nécessité de la pratique de l'examen de sang, avant et pendant la durée du traitement bismuthique.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDRESCU, DERSCA, CLAUDIAN et L. GHIONI. — Syndrome agranulocytaire avec anémie et purpura pendant un traitement au néosalvarsan et bismuth (*Le Sang*, 7; 761-765; 1932).
- ALTÉRI. — Per lo studio dell agranulocitosi (*Morgani* 74; 579-582; 1^{er} mai 1932).
- AUBERTIN (Ch.). — L'agranulocytose (*Année Médicale pratique*, 1927).
- *AUBERTIN, BLANCSTEIN et LEHMANN. — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par l'acétylarsan et le bismuth (*Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 mai 1929).
- AUBERTIN (Ch.) et Robert LÉVY. — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires (*Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*. Juin 1928, p. 369).
- L'agranulocytose au cours du traitement anti-syphilitique (*Annales de Méd.*, févr. 1930, p. 151).
- Données nouvelles sur l'étiologie et le traitement de l'agranulocytose (*Presse Médicale*, 26 juin 1935).
- *A.-E. BIANCHI. — Etiologie et pathogénie du purpura hémorragique au cours d'un traitement bismuthique (*Revista de la Soc. Med. Argentina*, 46; 1566-1574; déc. 1932).
- BOCAGE et FILLIOL. — Angine agranulocytaire et purpura hémorragique au cours d'un traitement anti-syphilitique (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 1808, 28 déc. 1928).

- H.-E. BOCK. — Un cas d'agranulocytose au cours d'un traitement par le néosalvarsan, Bismogénol (*Med. Welt*, 9; 1629-1632; 9 nov. 1935).
- BONSDORFF (Beitel Von). — Leberthérapie bei granulocytopenie (*Klin. Woch*, n° 30, p. 1079-1082, 28 juillet 1934).
- BRANTS. — Encore sur l'agranulocytose (*Ann. des mal. vén.* 32; 813-824, déc. 1937).
- P. BROWER et KLEIN. — Agranulocytose au cours d'un traitement par le néosalvarsan et le bismuth (*Nederl. Tijdschr. V. Geneesk*, 78; 2757-2751, 16 juin 1934).
- *J.-W. BROWN, S.-P. LUCIA et E.-S. MILLS. — Effects of bismuth sodium tartrate on blood and hématopoïétique organs (*Journal of Pharmacology and Exper. Therap.* 63 ; 292-305, juillet 1938).
- *CANTEGRIT. — Syndrome agranulocytaire d'origine bismuthique (*Thèse Paris* 1932).
- CHALIER (J.), MARTIN (J.-F.) et NAUSSAC (H). — Sur l'agranulocytose : Premier mémoire : étude clinique et thérapeutique (*Le Sang*, t. VI, 962-999). Second mémoire : étude anatomique, expérimentale et pathogénique (*Le Sang*, t. VII, p. 11-15, 1933).
- CODVELLE, J. BERNARD et GUICHENÉ. — Aleucie hémorragique. Essai de traitement par des injections intramédullaires de goudron (*Le Sang*, 5 mai 1936).
- CONN (S.-D.). — Angine nécrotique agranulocytaire au cours d'un traitement bismuthique (*Bucuresti Med.* 9; 152-157; 1937).
- *DOMARUS (Von). — Zur lehre von der agranulozytose (*Klin. Wochens.*, 23 avril 1929, n° 17, p. 779).
- *DOWDS (J.-H.). — Agranulocytosis following Bismuth injections in case of syphilis (*British. Med. Journal* 2, 620-621, 25 sept. 1937).

- EMERY, ROSES et MORIN. — Accidents de la médication bismuthique (*Bull. de la Soc. Fr. de Dermat. et Syph.* 37, 1048-1050, juillet 1930).
- FRIED et DAMESHEK. — Agranulocytose expérimentale. Infection des lapins par *Salmonella Suipestifer* par voie circulatoire (*Arch. of Internal Médecine*, 49; p. 94, 1^{er} janvier 1932).
- FUGITA et NOGATA. — Deux cas d'agranulocytose au cours d'un traitement anti-syphilitique (*The Japanese Journal of Dermatology and Urology*. T. 38, n° 5, nov. 1935).
- GALLIOT (A.). — Statistique des incidents de la médication bismuthique à propos de mille injections de bismuth liposoluble (*Bull. Soc. Fr. de Dermat. et Syph.* 41; 775-777, mai 1934).
- GIRARD et VÉRAIN. — Aleucie hémorragique mortelle consécutive à un traitement mixte arséno-bismuthique (*Revue Médicale de l'Est*. 63; 809-814, 1^{er} déc. 1935).
- GROEN (J.) et GELDERMANN (C.-J.). — Ueber Agranulozytose (maligne Neutropénie) durch Medikamente (*Folia. Haemat.* 52; 430-455, 1934).
- HUDELO et RABUT. — De quelques accidents de la bismuthothérapie (*Bull. Soc. Fr. de Dermat. et Syph.* 37; 1023-1027, juillet 1930).
- JACKSON (H.), PARKER (F.) et TAYLOR (F.-L.-H.). — Studies of diseases of the lymphoïd and myeloïd tissues. The nucléotide therapy of agranulocytic angina, malignant neutropénia, and alied conditions. The analysis of 69 Cases (*Am. J. of Medical Sciences*; 184-297, 1932).
- JOULIA. — Statistique des accidents dûs au bismuth, s'étendant sur plus de 100.000 injections (*Journal de méd. de Bordeaux*, 112; 440-444, 10 juin 1935).

- JONG (H.-H.-A. DE). — Agranulocytose et leucopénie après traitement par le néosalvarsan et le bismuth (*Nederl. Tijdschr. v. Genesck.* 78, 4953-4957, 27 octobre 1934).
- JULLIARD. — Agranulocytose et monocytose associées. Syndromes mortels (*Soc. de Médecine Militaire Française*, 12 juillet 1937; *Le Sang*, 1938, t. 12, p. 198).
- KLUVER (W.). — Apparition d'un syndrome agranulocytaire au cours d'un traitement anti-syphilitique (*Dermat. Wochenschrift.* 101; 118-1122, 14 septembre 1935).
- LAMY. — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires (*Le Bulletin Médical* p. 188-190, 20 mars 1937).
- *LEBON et MANCEAUX. — Syndrome agranulocytaire d'origine bismuthique pure (*Société de Médecine d'Alger*, 22 février 1939).
- LÉVY (Robert). — L'agranulocytose au cours des traitements anti-syphilitiques (*La Médecine.* 13, 214-218, mars 1932).
- LUKACZEWSKI (H.). — Agranulocytosis during anti-syphilitic treatment (*Warszawskie czasp. lek.* 9; 53-55, 21 janvier 1932).
- MARRIOTT (H.-L.). — Agranulocytic angina and pentose Nucléotide (*The Lancet*, 3 mars 1934, 448-450).
- *MASSIAS (C.) et PHAN-HUY-QUAT. — Guérison rapide d'un syndrome agranulocytaire bismuthique par la vitaminothérapie A. B. C. (*Le Sang*, 12; 363-368, 1938).
- MENDÈS DA DOSCA. — Agranulocytose au cours du traitement anti-syphilitique (*Nederl. Tijdschr. v. genesck.* 76; 2112-2114, 30 avril 1932).

- MINHAAR (T.-C.) et GONZALEZ SABATHIÉ. — Myélopathies toxiques apparues au cours des traitements anti-syphilitiques classiques (*Rev. Med. del Rosario*, 27; 742-760, août 1937.)
- *MOUQUIN et FLEURY. — Syndromes agranulocytaires frustes suivis de guérison chez deux syphilitiques, traités l'un par le novarsénobenzol, l'autre par le bismuth (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 693, 31 mai 1929).
- NETOUSEK. — Traitement de l'agranulocytose par le sang leucémique (*Société Française d'Hématologie*, 5 février 1938).
- PLA et BENNATI. — Aleucie hémorragique survenue au cours d'un traitement arséno-bismuthique (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 déc. 1932).
- A. RAVINA. — Nouvelles méthodes de traitement des agranulocytoses (*P. M.*, 46, 907-908, 8 juin 1938).
- RIOU. — Syndrome agranulocyttaire au cours d'un traitement arséno-bismuthique chez un syphilitique. Action thérapeutique de l'acide ascorbique (*Bull. Soc. Fr. de Dermat. et Syph.*, 45, 76-83, janvier 1938).
- N. ROSENTHAL et H. A. ABEL. — Significance of Monocytes in Agranulocytosis (*Amer. Journal of Clin. and Path.*, 6, 205-230, mai 1936).
- SABRAZÈS (J.) et SARIC (R.). — Angines lympho-monocytaires, agranulocytoses, leucémies leucopéniques (Masson, éditeur, Paris, 1935).
- Les hémopathies agranulocytaires (*Biologie Médicale*, n° 3, mars 1939, p. 126-205).
- *SÉZARY et BOUCHER. — Agranulocytose bismuthique (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1931, p. 1795).

- SÉZARY et LENÈGRE. — Aleucie hémorragique après traitement arséno-bismuthique (*Bull. Soc. Fr. de Dermat. et Syph.*, 39, 1372-1377, nov. 1932).
- J. SNIEGOWSKI. — Agranulocytosis, in course of anti-syphilitic treatment with. Arsenic and Bismuth (*Przegl. Dermat.*, 31, 144-155, juin 1936).
- H. SPRAFKE. — Occurence of agranulocytosis after anti-syphilitic treatment with. Arsenic and Bismuth (*Dermat. Ztschr.*, 71, 88-95, avril 1935).
- STRUMIA. — The effect of leucocytic cream injections in the treatment of the neutropenias (*Am. Journal of Med. Sciences*, avril 1934, 527-544).
- TOURAINE et BOUR. — Angine agranulocytique et angine gangréneuse (*Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 45, 88-96, janv. 1938).
- Etiologie générale des agranulocytoses (*Soc. Fr. de Dermat. et Syph.*, 45, 323-338, fév. 1938).
- *A. TREVISINI. — Experimental study of intoxication bismutic (*Sperimentale Arch. di Biol.*, 91, 193-218, 1937).
- A. TZANCK et A. DREYFUSS. — L'hématologie du praticien.

Les références précédées d'un astérique indiquent les articles se rapportant plus spécialement à l'agranulocytose bismuthique.

